

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 96

Conduite du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire

Synthèse de vingt années de pratique à la Clinique
de pneumo-phthisiologie de Montpellier (1947-1967)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

par

FRANÇOIS-BERNARD MICHEL

Interne des Hôpitaux

Ancien prosecteur à la Faculté

Né le 17 Novembre 1936 à Bagnols sur Cèze (Gard)

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine

JURY

MM. J. VIDAL, Professeur

Président

M. JANBON professeur

H. HARANT, professeur

A. BERTRAND, maître de Conf. agrégé

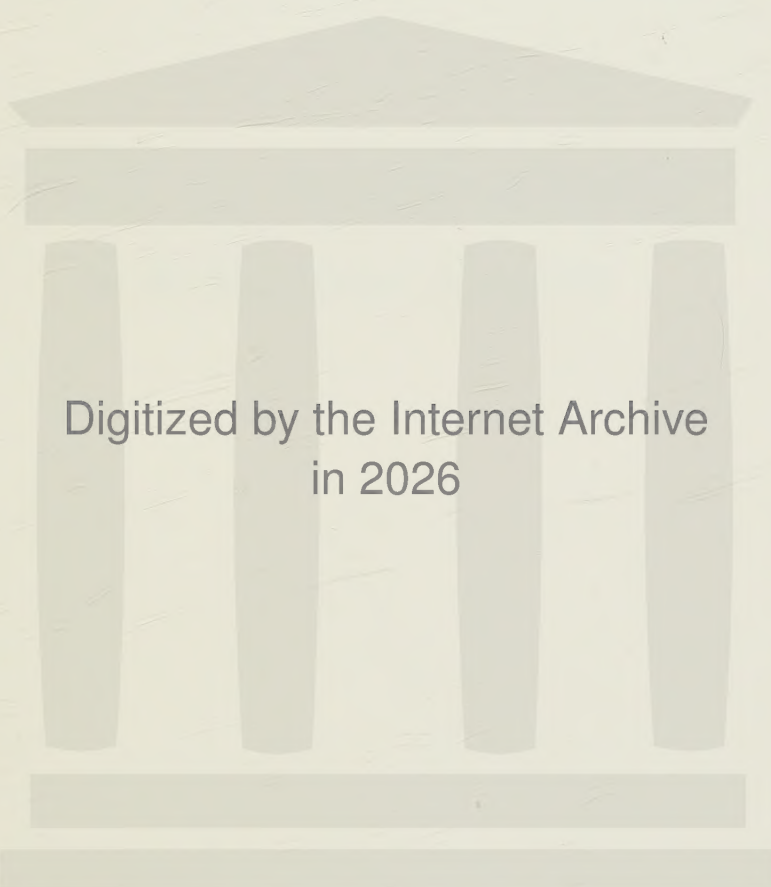
Assesseurs

MAI 1967

IMPRIMERIE DÉHAN

3 et 5, rue de la Vieille-Intendance

— MONTPELLIER —



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548305_0034

Conduite du traitement antibiotique
de la tuberculose pulmonaire



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 96

Conduite du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire

Synthèse de vingt années de pratique à la Clinique
de pneumo-phtisiologie de Montpellier (1947-1967)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

par

FRANÇOIS-BERNARD MICHEL

Interne des Hôpitaux

Ancien prosecteur à la Faculté

Né le 17 Novembre 1936 à Bagnols sur Cèze (Gard)

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine

JURY	{	MM. J. VIDAL, Professeur	{	<i>Président</i>
		M. JANBON, professeur		<i>Assesseurs</i>
		H. HARANT, professeur		
		A. BERTRAND, maître de Conf. agrégé		

M A I 1967

IMPRIMERIE DÉHAN
3 et 5, rue de la Vieille-Intendance
— MONTPELLIER —

Personnel enseignant de la Faculté

Professeurs honoraires

MM. L. RIMBAUD — G. BOUDET — EUZIERE, Doyen Honoraire —
CARRIEU — MARGAROT — PECH — AIMES — LAPEYRE — GRANEL
— DEJEAN — TERRACOL — GIRAUD, Doyen Honoraire — G. ROUX
— CARRERE — BOULET — P. PAGES — LAMARQUE — HEDON —
TURCHINI, Doyen Honoraire — A. PUECH — MOURGUE-MOLINES.

Professeurs

MM.

Clinique médicale A	L. BERTRAND
Clinique médicale B	VALLAT
Clinique propédeutique médicale	A. BALMES
Pathologie médicale et physiopathologie clinique	BARJON
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	BERT
Pathologie expérimentale	PASSOUANT
Pathologie et thérapeutique générales ..	CADILHAC
Clinique pneumo-phtisilogique	J. VIDAL, 1 ^{er} Assesseur
Clinique de dermatologie et syphiligraphie	P. RIMBAUD
Clinique des maladies des enfants, hygiène du 1 ^{er} âge	CHAPTAL
Clinique des maladies métaboliques et endo- criniennes	MIROUZE
Clinique cardiologique et cardiologie expé- rimentale	LATOUR
Clinique rhumatologique	SERRE
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses	JANBON
Hygiène	BOUCOMONT
Clinique des maladies mentales et nerveuses	JAFON
Clinique chirurgicale A	JOYEUX
Clinique chirurgicale B	N...
Pathologie et clinique propédeutique chi- rurgicale	N...
Technique opératoire et chirurgie expé- rimentale	MARCHAL
Clinique urologique	TRUC
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LAPEYRIE
Clinique chirurgicale thorac. et cardio- vasculaire	NEGRE
Clinique neuro-chirurgicale	GROS
Clinique obstétricale	CADERAS de KERLEAU
Obstétrique théorique	DURAND
Clinique ophtalmologique	VIALLEFONT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et chir. maxillo-fac.	GUERRIER
Stomatologie	FRANCHEBOIS
Electro-radiologie	BETOULIERES
Carcinologie	ROMIEU
Anesthésiologie	Du CAILAR
Anatomie	RABISCHONG
Histologie	SENTEIN
Microbiologie et virologie	J. ROUX
Histoire nat. méd. parasitologie et méd. exotique	HARANT
Anatomie pathologique et hématologie ..	CAZAL, 2 ^e Assesseur
Physique médicale	BENEZECH, Doyen
Chimie biologique médicale et toxicologie.	N...
Biochimie	N...
Pharmacologie et pharmacodynamie .. .	LOUBATIERES
Physiologie	MACABIES
Biologie	CHARDON
Médecine légale et médecine sociale .. .	FOURCADE

Professeurs à titre personnel

Pédiatrie et puériculture	JEAN
Cardiologie	P. PUECH
Gynécologie obstétrique	EZES
Microbiologie	RENOUX
Parasitologie	RIOUX
Anatomie pathologique	A. PAGES

Professeurs sans chaire

Pédiatrie et puériculture	BONNET
Neurologie et psychiatrie	LABAUGE
Chirurgie	VERNHET
Hématologie	IZARN
Physique médicale	SUQUET
Physique médicale	MAGNAN de BORNIER
Physique médicale	LLORY
Chimie médicale	CRASTES de PAULET
Pharmacologie	BOUYARD

Maîtres de conférences agrégés et agrégés

Médecine	LEVY, Agrégé
Médecine	HERTAULT, M. de C. Agrégé
Médecine	SIMON, M. de C. Agrégé
Médecine	DAUVERCHAIN, M. de C. Agrégé
Pédiatrie et puériculture	J. BALMES, M. de C. Agrégé
Endocrinologie et métabolisme	JAFFIOL, M. de C. Agrégé
Maladies infectieuses	A. BERTRAND, M. de C. Agrégé
Hygiène	BRUNEL, M. de C. Agrégé
Neurologie	MINVIELLE, Agrégé
Chirurgie	CARABALONA, Agrégé
Chirurgie	BORIES-AZEAU, Agrégé
Chirurgie	BAUMEL, Agrégé
Chirurgie	PRIOTON, Agrégé
Chirurgie	Jacques VIDAL, Agrégé
Chirurgie	PUJOL, M. de C. Agrégé
Chirurgie	COLIN, M. de C. Agrégé
Urologie	GRASSET, M. de C. Agrégé
Chirurgie thoracique	THEVENET, M. de C. Agrégé
Neuro-chirurgie	VLAHOVITCH, M. de C. Agrégé
Obstétrique	VIALA, M. de C. Agrégé
Ophthalmologie	C. BOUDET, Agrégé
Oto-rhino-laryngologie	DEJEAN, M. de C. Agrégé
Electro-radiologie	LAMARQUE, M. de C. Agrégé
Electro-radiologie	H. POURQUIER, M. de C. Agrégé
Anesthésiologie	L. SERRE, M. de C. Agrégé
Histologie et embryologie	CATAYEE, M. de C. Agrégé
Bactériologie	M ^{me} MANDIN, M. de C. Agrégée
Hématologie	EMBERGER, M. de C. Agrégé
Pharmacologie	M ^{lle} MARIANI, M. de C. Agrégée
Physiologie	BIANCHI, M. de C. Agrégé
Médecine légale et médecine du travail	GUYENOT, Agrégé.

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines, d'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique des maladies digestives, médecine exotique, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

Cette thèse est présentée en hommage :

à Monsieur le Professeur VIDAL, dont je suis fier d'être l'élève et que je me permets d'appeler mon Maître, car j'ai appris, auprès de lui, bien davantage qu'une discipline médicale.

Je connais, seul, la valeur de ces mots qui motive mon admiration et mon fidèle attachement. La parole est bien pauvre, cependant, pour exprimer l'adhésion à une orientation de pensée dont s'inspire cette thèse.

à Monsieur le Professeur JANBON, qui m'honore beaucoup en acceptant de juger cet ouvrage. J'ai eu, en effet, la chance d'être son interne et de bénéficier, après beaucoup d'autres, de l'enseignement de ce médecin exceptionnel. Je le remercie de la bienveillance dont il fait preuve à mon égard.

à Monsieur le Professeur HARANT, dont j'admire l'universalité d'esprit. Je souhaitais son jugement sur cette thèse, car c'est l'application de principes de thérapeutique générale au traitement de la tuberculose pulmonaire qui en a guidé la rédaction. Mon souhait est comblé par sa présence, dont je le remercie.

à Monsieur le Professeur Agrégé BERTRAND, qui m'a donné, en maintes occasions, le témoignage de sa conscience et de sa compétence médicales, alliées à une grande bonté à l'égard de tous, et des humbles en particulier. Je l'en remercie.

à mes Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, et particulièrement ceux qui m'ont aidé au début et au cours de mes études médicales, mes conférenciers d'Externat et d'Internat, ceux auprès desquels j'ai effectué mes stages d'interne et ceux des laboratoires d'Anatomie, d'Anatomie Pathologique et de Biologie. Le souvenir de leur sollicitude demeure présent à mon esprit.

à mes camarades d'Internat.

à tous ceux qui me témoignent amitié ou affection.

A tous les miens,

qui savent que leur affection m'est précieuse

Présenter une thèse, consacrée au traitement de la tuberculose pulmonaire, peut susciter diverses réactions. Nous en imaginons aisément plusieurs.

A certains, médecins non phthisiologues, il paraîtra superflu de se préoccuper encore du traitement de la tuberculose pulmonaire puisque, depuis l'avènement des antibiotiques, on pense, communément, que c'est un problème résolu. C'est plutôt « devrait être résolu » qu'il faudrait dire, car la tuberculose est encore, malheureusement, un problème d'actualité. J. VIDAL le soulignait dans son allocution inaugurale à la présidence de la Société Française de la Tuberculose : « ...le sentiment que j'éprouve est moins de confusion que d'étonnement. Etonnement que notre Société n'ait pas encore perdu son objet et par là, même, sa raison de vivre... La voilà donc, la disparition de la tuberculose. Elle était bien en notre pouvoir et elle devrait, déjà, être un fait accompli. La victoire était à portée de notre main. Nous n'avons pas su la saisir, ou plus exactement, nous lui avons coupé les ailes ». Ces propos sont toujours d'actualité.

En effet, si la mortalité tuberculeuse a nettement régressé, la morbidité demeure à peu près identique depuis une dizaine d'années. Le bulletin d'informations du ministère des Affaires Sociales signale qu'en 1965, 47 800 malades ont été hospitalisés dans les établissements de cure pour tuberculose, sans compter ceux qui, très nombreux, ont été traités à l'hôpital ou à domicile. En outre, malgré la régression indéniable du taux de mortalité par tuberculose pulmonaire, la France occupe encore un rang peu enviable parmi les autres nations.

Le Docteur BOULENGER, directeur général de la Santé publique, soulignait devant le récent Congrès National de la Tuberculose (Lyon 1966), que « par rapport à d'autres pays de même niveau de civilisation, la mortalité par tuberculose reste, en France, trop élevée et sa régression demeure insuffisante. Les chiffres suivants en sont la preuve. Pour l'année 1964 :

France : 16 décès pour 100 000 habitants.

République Fédérale Allemande : 12,7 décès pour 100 000 habitants.

Angleterre : 6,3 décès pour 100 000 habitants.

Pays-Bas : 1,9 décès pour 100 000 habitants ».

D'autres lecteurs penseront qu'il s'agit d'un sujet très particulier qui ne concerne que le phthisiologue. En réalité, si les problèmes sont particuliers, la conduite du traitement de la tuberculose pulmonaire obéit à des principes de thérapeutique générale. Ces principes concernent toutes les spécialités médicales, et c'est leur application à la phthisiologie qui fait l'intérêt de la présente étude.

Mais les phthisiologues, eux-mêmes, qui savent que le traitement de la tuberculose pulmonaire est un vaste sujet, seront tentés de blâmer cette entreprise qui se propose d'aborder un tel sujet dans le cadre limité d'une thèse.

Or, l'une des premières impressions qui se dégage de l'enseignement donné à la Clinique de Pneumo-phthisiologie, c'est la simplicité de ce traitement qui tient en quelques règles fondamentales dont le respect garantit le succès. Règles thérapeutiques simples, mais dont l'observation est fructueuse, puisque, par un traitement orthodoxe, on peut espérer une « efficacité totale de l'antibiothérapie dans la tuberculose pulmonaire » (330).

Il nous est apparu, également, que les diverses études et communications consacrées, dans le service, au traitement de la tuberculose pulmonaire, avaient abordé la plupart des chapitres de ce traitement. Nous avons pensé qu'il était possible, en réunissant ces études, d'en retirer les notions essentielles pour la conduite du traitement de la tuberculose pulmonaire. Ce travail de synthèse nous a plu et nous l'avons choisi comme sujet de thèse.

Au moment de l'entreprendre, nous étions tout à fait conscient des deux écueils qui se présentaient à nous.

Tout d'abord, aborder un sujet aussi vaste pouvait paraître une gageure et nous savions que notre travail encourrait toujours le reproche d'être incomplet. Peut-être valait-il mieux se consacrer à un sujet plus limité et le circonscrire ? En réalité, notre dessein n'était pas de réaliser une « somme » qui, de toute façon, n'aurait pas été à l'abri de reproches. Nous avons voulu, au contraire, procéder à une étude simple, qui contienne l'essentiel sans paraître fastidieuse ou décourager le lecteur par son volume.

En second lieu, n'allait-il pas s'agir d'une compilation ? Il nous a semblé que même dans ce travail de synthèse, il était possible de faire œuvre personnelle et originale.

C'est dans cet esprit que nous nous sommes attaché à l'étude de ce « problème ardu, périlleux. et, partant, passionnant » (338).

Présentation de l'étude

Nous voulons souligner, d'emblée, que cette étude a été envisagée essentiellement d'un point de vue clinique et pratique. Elle est fondée sur l'expérience acquise par notre Maître en matière de tuberculose pulmonaire, puisqu'il s'agit d'un essai de synthèse des travaux et communications réalisés à la Clinique de Pneumophysiologie de *Montpellier*. Par suite des circonstances, cette synthèse revêt un peu le caractère d'un bilan, puisqu'elle survient vingt ans exactement après l'avènement du premier tuberculostatique, la streptomycine.

Mais cette synthèse ne pouvait se concevoir qu'associée à une confrontation avec d'autres conceptions et d'autres opinions, qu'elles soient concordantes ou divergentes. Nous nous sommes efforcé de les réunir et de les discuter à propos de chaque sujet, ce qui ne signifie pas que nous prétendons y être parvenu. Est-il besoin de préciser, également, que nous n'avions pas l'intention de « démontrer » ou de « prouver » la supériorité de telle attitude thérapeutique par rapport à telle autre. Nous avons simplement réuni certains principes thérapeutiques en donnant les arguments qui nous incitaient à préférer une modalité à une autre, ce qui nous paraît correspondre au rôle d'une thèse, mais sans prétendre, pour autant, imposer notre façon de voir.

*
**

Cette étude voulait être essentiellement consacrée à une *méthode de traitement*. C'est la raison pour laquelle l'ordonnance des chapitres a été réalisée selon un ordre chronologique et les sujets ont été abordés au fur et à mesure qu'ils se présentent au médecin, c'est-à-dire en fonction des différentes étapes du traitement.

Nous commençons par une rapide étude des différents agents antibiotiques : antibiotiques majeurs, puis antibiotiques de relais. Cette étude comporte uniquement des notions pratiques concernant leur nature, leur activité, les doses à prescrire, et les incidents ou accidents que peut engendrer leur administration. Il était hors de propos, en effet, d'étudier en détail tous ces antibiotiques dans le cadre de ce travail.

Le chapitre des indications du traitement nous donne l'occasion de rappeler les précautions dont il faut s'entourer, avant d'entreprendre un traitement antibiotique spécifique.

Il est actuellement impossible d'envisager la conduite du traitement de la tuberculose pulmonaire sans préciser certaines notions indispensables sur la résistance des bacilles de Koch aux médications antibiotiques, puisque c'est la prévention de ces résistances qui édicte les règles de leur emploi. Le rappel de ces notions fera l'objet du troisième chapitre.

Avec le quatrième chapitre, nous aborderons l'essentiel de cette étude, à savoir la conduite du traitement. Seront envisagés successivement :

— le bilan initial, bactériologique et radiologique qui constituera l'élément de référence pour la suite de l'évolution.

— le choix des antibiotiques et les modalités de leur administration, qui sont actuellement bien codifiées.

— les règles du traitement, au nombre de quatre, sont simples mais essentielles à connaître et à respecter : elles peuvent garantir le succès dans toutes les formes de tuberculose.

— enfin, la surveillance minutieuse du traitement, qui consiste à s'assurer de l'efficacité de ce dernier et de sa bonne tolérance par le malade.

Au terme d'un traitement orthodoxe, on peut enregistrer la guérison dans la quasi-totalité des cas, en fonction des critères que nous préciserons.

Par suite d'erreurs thérapeutiques imputables aux malades, mais aussi aux médecins, la guérison qui devrait être constante ne l'est pas, et il faudra aussi envisager l'échec : ses stigmates et l'attitude à adopter dans ce cas.

Nous terminerons par l'étude des rechutes et du traitement de certaines formes de tuberculose devenues assez rares actuellement, mais dont il était intéressant de dresser le bilan.

CHAPITRE I

Les antibiotiques tuberculostatiques

On classe assez communément les antibiotiques tuberculostatiques en deux groupes : celui des antibiotiques majeurs qui comprend « les trois grands », c'est-à-dire Isoniazide, Streptomycine et P.A.S., et celui des antibiotiques de relais encore appelés mineurs.

Cette distinction est-elle encore justifiée ? (10). Le terme de relais appliqué au second groupe est-il actuellement impropre ? (39).

Certainement, si on se place du point de vue de l'efficacité. Le P.A.S., par exemple, est nettement inférieur à certains antibiotiques dits de relais récents. Mais pour notre part, ce n'est pas directement le potentiel d'efficacité que nous considérons, et si nous préférons conserver la dénomination commune, elle n'a, à nos yeux, aucune signification péjorative pour les seconds. Pour nous, en effet, elle ne préjuge pas de la valeur intrinsèque des médications, mais elle rend bien compte de leur destinée différente.

Nous appelons Isoniazide, Streptomycine et P.A.S. antibiotiques majeurs parce qu'ils sont tels que leur association suffit à empêcher l'apparition d'une résistance bactérienne à chacun d'entre eux.

Il s'ensuit que, correctement administrés chez un tuberculeux qui n'a jamais été traité et dont les bacilles sont sensibles, ils ne connaissent pas l'échec (330). En outre, ils sont tolérés de façon tout à fait acceptable : des milliers d'observations en témoignent.

Pour diverses raisons que nous étudierons au chapitre des échecs et qui ne tiennent pas à ces antibiotiques eux-mêmes, cette guérison qui devrait être quasi constante ne l'est pas (339).

C'est le rôle des antibiotiques de relais (qu'on pourrait appeler, comme le proposent BARIETY et COURY, « de suppléance » ou « de complément ») (10), de parachever une guérison qui n'était pas acquise. Mais alors que la triple association est à même d'assurer le succès, l'expérience démontre que l'activité des antibiotiques de relais, insuffisante et limitée dans le temps, leur mérite ce rôle et cette désignation. Ce qui ne signifie pas qu'ils ne peuvent être employés dans d'autres circonstances ou qu'ils soient de moindre intérêt. Mais on ne peut pas ignorer leurs limites.

Voici, d'ailleurs, la définition biologique des antibiotiques de relais, donnée par KREIS : « Les médications de relais, au contraire, si diverses que soient leurs activités intrinsèques, trouvent dans les souches vierges de bacilles tuberculeux, un nombre de mutants résistants tel que leur association deux à deux ne suffit pas, en général, à empêcher les souches de leur devenir résistantes » (173).

La prévention de la résistance étant la condition essentielle de l'efficacité du traitement antibiotique, on conçoit la supériorité d'action des trois médicaments classiques.

La Streptomycine

« Une ère nouvelle dans l'histoire du traitement de la tuberculose a commencé en 1947 » (Etienne BERNARD). C'est l'année où, pour la première fois, les cliniciens disposaient d'une médication efficace contre les lésions dues au bacille de Koch (21).

NATURE.

La streptomycine fut isolée en 1943, par WAKSMAN, d'actinomyces griseus, et son action sur le bacille de Koch démontrée en 1944.

La streptomycine base est constituée par la combinaison d'une base azotée, la streptidine, avec un amino-saccharide, la streptobiosamine. Elle est habituellement utilisée sous forme de sulfate de streptomycine ou de sulfate de dihydrostreptomycine.

METABOLISME.

Administrée per os ou par voie rectale, la résorption de la streptomycine est irrégulière et surtout minime. En pratique, il est donc nécessaire d'utiliser la voie parentérale et habituellement les injections intramusculaires (9, 130). La streptomycine passe ainsi rapidement dans le sang circulant où sa concentration atteint rapidement un clocher vers la deuxième heure pour disparaître assez lentement. Sa diffusion est très inégale et il ne faut pas compter sur un passage total dans la plèvre ou les méninges. Elle est éliminée essentiellement par le rein, ce qui explique la persistance de taux sanguins élevés en cas d'insuffisance rénale, à l'origine d'accidents neuro-toxiques (73).

PRESENTATION.

La streptomycine est présentée sous la forme de sels, sulfate, chlorhydrate ou pantothénate de streptomycine, facilement solubles dans le sérum physiologique ou l'eau distillée. Le dérivé obtenu par hydrogénation catalytique ou dihydrostreptomycine est souvent préféré à la streptomycine, parce que théoriquement moins toxique. Nous verrons qu'il n'en est rien. Par contre, le pantothénate de

streptomycine ou de dihydrostreptomycine est mieux toléré, notamment pour ce qui concerne l'appareil auditif.

Quelle que soit sa présentation, la streptomycine est habituellement administrée par voie intra-musculaire à la dose de 1 g par jour, ou tous les deux jours. C'est cette dernière posologie que nous utilisons pour notre part.

ACTIVITE.

In vitro comme *in vivo*, l'activité de la streptomycine et de la dihydrostreptomycine paraissent à peu près identiques. Aux doses thérapeutiques usuelles, la streptomycine est surtout bactériostatique et ne devient bactéricide qu'à de très fortes concentrations qu'il est difficile d'atteindre en clinique. Son indice d'efficacité est de 30.

C'est la streptomycine qui fut le premier antibiotique antituberculeux mis à la disposition des phthisiologues. A la clinique de Pneumo-Phtisiologie, sa prescription débuta en 1947, année où elle fut introduite en France. Il importait alors de préciser les indications et les effets de cet antibiotique qu'il s'agissait de prescrire avec parcimonie à cause de sa rareté et de son prix élevé. Il y a 20 ans de cela et nous ne connaissons plus ces contingences matérielles, mais un bref rappel de ces études initiales est intéressant pour notre propos à un double point de vue.

D'abord, parce qu'elles situent très objectivement la valeur et la place de la streptomycine qui était alors employée seule, et pour cause ! Mais, surtout, parce que nous trouvons, dans l'étude de ce premier tuberculostatique, la façon d'apprécier et de discuter les indications d'un antibiotique qui est assez significative de la conception qu'a notre Maître du traitement de la tuberculose. S'il recommandait, en effet, à cette époque, de prescrire ce premier antibiotique « judicieusement et avec discernement » (266), ce n'était pas seulement pour les raisons matérielles dont nous venons de parler, mais en vertu de principes thérapeutiques généraux qui demeurent les siens :

« Il importe donc de discuter minutieusement chaque cas et de se défier de cette tentation à laquelle succombent nombre de médecins d'insérer la thérapeutique en équation... Une telle facilité de la prescription thérapeutique ne tient aucun compte, est-il besoin de le dire, de la complexité des faits cliniques... Par surcroît, une streptomycinothérapie inopérante est doublement décevante puisque, non seulement elle aboutit à un échec, mais encore elle développe une streptomycino-résistance, dommageable pour le malade lui-même qui fera appel en vain à la mycothérapie s'il en devient un jour véritablement justiciable, et dangereuse pour la

collectivité tout entière, puisque ce malade inopportunément traité va désormais répandre autour de lui des bacilles de Koch streptomycino-résistants » (260). On ne peut pas dire que l'évolution de nos connaissances ait démenti ces propos.

Le premier succès enregistré concernait un cas de pneumonie caséuse d'évolution favorable grâce à la streptomycine. Dès les premières observations, cependant, les limites des possibilités de cet antibiotique apparaissaient nettement : « On ne saurait donc, jusqu'à présent, conclure à la fréquence de la disparition des cavernes tuberculeuses sous l'action de la streptomycine » (258). Une expérience plus large de cet antibiotique permettait, l'année suivante, de préciser ses indications et les résultats de son emploi (259).

Dans les lésions ulcérées, seules étaient influencées les cavernes uniques, d'apparition récente, et de petites dimensions (265). Encore, le pourcentage de guérisons obtenu s'abaissait-il sensiblement, si on distinguait le cas de la tuberculose infiltrative précocement diffuse (272). L'administration de l'antibiotique en aérosols n'apportait aucune amélioration sensible (276). En résumé, on n'enregistrait avec la streptomycine utilisée comme traitement autonome que des succès modestes et partiels et, qui plus est, fragiles, puisque souvent démentis par une rechute (261). Par conséquent, l'avènement de la streptomycine n'avait pas profondément modifié le traitement de la tuberculose et n'avait donc pas entamé la position de la collapsothérapie. Notre Maître recommandait en particulier, lorsqu'une indication chirurgicale avait été portée, de s'y tenir sans espérer de la streptomycine plus qu'elle ne pouvait produire (266). Elle était un adjuvant de la collapsothérapie (et permettait parfois de réaliser un pneumothorax initialement interdit par l'importance des lésions).

Pouvait-elle en effacer les échecs ? Dans tous les cas où on eut recours à la streptomycine pour traiter des cavernes résiduelles sous pneumothorax extrapleurale, ce fut sans succès, malgré l'importance des doses utilisées (264). Persistait-il une activité lésionnelle sous thoracoplastie ? Ce n'est que dans peu de cas que la streptomycine se montrait capable de parfaire un résultat incomplet (263). Par contre, dans les pyothorax et pariétites tuberculeuses, elle s'avérait d'emblée très efficace (262). Une étude ultérieure réunissant 35 cas de pyothorax tuberculeux traités par injection locale de streptomycine confirma cette notion (277).

TOLERANCE.

Les incidents et accidents dus à la streptomycine sont devenus de plus en plus rares.

1) Ils sont dominés par *l'atteinte toxique de l'appareil cochléo-vestibulaire* qui nécessite une surveillance stricte au cours du traitement.

a) Nature des accidents.

— Les troubles de l'équilibre sont les plus fréquemment observés ; il s'agit habituellement de manifestations mineures, (sensations vertigineuses passagères) qui peuvent s'aggraver et entraîner des troubles graves de la marche.

— Les accidents cochléaires s'annoncent par des bourdonnements d'oreille. La baisse de l'acuité auditive porte d'abord sur les fréquences aiguës, supérieures à celles de la zone conversationnelle, ce qui explique qu'elle passe inaperçue cliniquement. C'est dire la nécessité qu'il y a de pratiquer une surveillance audiométrique régulière, à la recherche d'un déficit débutant. Sa constatation impose l'interruption de la médication avant que ne s'installe une altération définitive.

C'est pour éviter l'apparition de ces troubles, que nous préférons l'administration intermittente de la streptomycine (3 fois par semaine) en association avec le P.A.S. et l'I.N.H. quotidiens (320). Nous y reviendrons à propos de la conduite du traitement.

b) Responsabilité respective des différentes streptomycines.

Pour ce qui concerne la toxicité cochléaire, voici quelques notions essentielles empruntées à une étude récente de MOUNIER-KUHN et ses collaborateurs (212) fondée sur l'examen de 704 observations

« On peut affirmer que chaque gramme de streptomycine administré a une action nocive sur la cochlée. Si, le plus souvent, les perturbations restent infra-cliniques, il est cependant possible de voir apparaître, avec de faibles doses, des atteintes qui entraînent une gêne sociale. Le pourcentage de ces atteintes est évidemment très faible, puisqu'il s'agit de moins de 1 % du nombre de sujets traités. »

La dihydrostreptomycine a une action oto-toxique manifeste et importante, alors que le sulfate de streptomycine a une toxicité plus faible. L'acide pantothénique a une action protectrice évidente, seulement lorsqu'il est associé au sulfate de streptomycine.

L'apparition des troubles est surtout fonction de la dose, mais il existe des susceptibilités individuelles expliquant des atteintes graves, parfois dès les premières injections. Il semble, cependant, qu'« une cellule cochléaire est d'autant plus perturbée dans son fonctionnement qu'elle est intacte au début du traitement » et que l'aggravation de la lésion est « d'autant plus faible que l'atteinte antérieure est plus importante » (212).

Quant à l'atteinte labyrinthique, elle paraît être, plutôt, le fait de la streptomycine.

2) *Les manifestations de sensibilisation et d'intolérance* sont constituées par des poussées fébriles et surtout des éruptions érythémateuses de types divers (159, 192) qui, autrefois, atteignaient également le personnel infirmier qui manipulait l'antibiotique (166). Elles sont devenues très rares avec les produits purifiés.

L'acide para-amino-salicylique

NATURE.

Synthétisé en 1901, son activité antituberculeuse n'a été mise en évidence qu'en 1946 par LEHMAN.

METABOLISME.

Le P.A.S. est extrêmement diffusible dans l'organisme. Il est partiellement transformé en dérivés inactifs par différents processus dont l'un des principaux est l'acétylation. Son élimination, urinaire, se fait en partie sous forme libre, active et en partie sous forme de dérivés inactifs (155).

VOIES D'ADMINISTRATION.

Par voie buccale, il se résorbe rapidement et sa concentration sanguine maximale au bout d'une heure décroît très vite. Il faudrait donc, par cette voie, administrer des doses élevées qui détermineraient des manifestations d'intolérance.

La voie veineuse, au contraire, permet d'obtenir une concentration sanguine de 300 mg par litre qui se maintient assez stable pendant 24 heures. En pratique, c'est celle que nous utilisons à la dose uniforme de 15 g par jour, soit un flacon quotidien (320). Ce n'est que pour des raisons d'impossibilité que nous avons recours au P.A.S. buccal qui devient, par cette voie, un antibiotique tout à fait mineur.

ACTIVITE.

C'est avec beaucoup d'attention et d'objectivité que fut entreprise, en 1949, la prescription de ce nouvel antibiotique, à la clinique de Pneumo-Phtisiologie (267).

Les résultats obtenus, d'emblée décevants, étaient en contradiction avec les premiers travaux publiés qui laissaient espérer de cet antibiotique une action au moins égale à celle de la streptomycine. Chez les malades choisis pour l'expérimentation, en effet, le P.A.S. n'avait jamais provoqué d'amélioration et avait même laissé une aggravation notable se produire pour certains. Le seul

fait positif à mettre à son actif était la diminution du nombre de souches streptomycino-résistantes. Par la suite, les faits ont confirmé la conclusion de cette étude initiale : « Le P.A.S. n'est qu'un antibiotique mineur, une médication complémentaire qui permettra d'éloigner la streptomycino-résistance » (267).

En pratique, son spectre d'activité est limité au bacille de Koch, pour lequel il est uniquement bactériostatique, et son action est très nettement inférieure à celle de l'isoniazide ou de la streptomycine. Cette activité, très réduite, se solde par des risques de résistance largement inférieurs à ceux des autres antibiotiques.

Si le P.A.S. n'est pas tombé dans l'oubli, comme on pouvait le redouter, c'est qu'il présente des avantages qui compensent sa faible activité antituberculeuse et font qu'il conserve, à nos yeux, ses indications.

Par son action sur les bacilles isoniazido-résistants, il retarde, en effet, considérablement l'apparition de la résistance à l'I.N.H. En outre, il intervient dans le métabolisme de cet antibiotique par compétition avec les processus d'acétylation, et élève ainsi le taux d'I.N.H. actif du sérum (16). GROSSET a montré, en effet, chez le rat, que l'association du P.A.S. à l'isoniazide entraîne une augmentation du taux sanguin d'isoniazide et une amélioration nette des résultats thérapeutiques. Or, ce n'est pas l'action antibacillaire du P.A.S. qui explique cela. En effet, les mêmes constatations ont été faites avec l'association de l'isoniazide à l'acide para-amino-benzoïque (qui n'a par lui-même aucune action antibacillaire) ou au P.A.S. prescrit chez des sujets dont les bacilles résistaient à cet antibiotique. Il semble donc que « c'est par une intervention dans le métabolisme de l'isoniazide que le P.A.S. augmente le taux sanguin d'I.N.H. et donne des résultats thérapeutiques meilleurs » (145).

TOLERANCE.

Des trois antibiotiques majeurs que nous utilisons quotidiennement, l'acide para-amino-salicylique, est certainement celui qui provoque le plus de manifestations d'intolérance (340). Il est difficile de chiffrer très exactement le pourcentage d'intolérance, car les manifestations peuvent aller du petit accident digestif mineur et sans lendemain jusqu'aux accidents graves imposant l'arrêt immédiat de la drogue. On peut, toutefois, avancer sans risque d'erreur que plus d'un tiers de nos malades supportent mal cet antibiotique.

Le deuxième caractère de cette intolérance est son polymorphisme. Alors que la streptomycine ou l'isoniazide ont des manifestations toxiques bien caractérisées et par conséquent facilement identifiées, l'acide para-amino-salicylique peut engendrer des troubles très divers dont l'origine n'est, de ce fait, pas toujours reconnue.

1) Les troubles digestifs sont les plus fréquemment observés

Il peut s'agir de manifestations purement gastriques (brûlures, nausées, inappétence) qui sont surtout le fait du traitement par voie buccale. Ils entraînent rapidement une perte de poids et incitent le malade à ne pas absorber la médication. Mais on observe, aussi, des troubles intestinaux plus graves, comme diarrhée douloureuse, au cours ou à la fin de la perfusion (294).

2) Les manifestations fébriles et générales.

Elles sont beaucoup plus caractéristiques de l'intolérance au P.A.S. Il s'agit habituellement d'une élévation thermique survenant quelques heures après la perfusion, isolée, ou plus souvent associée à des céphalées, frissons et courbatures. L'ensemble réalise un accès pseudo-palustre très caractéristique (167). La poursuite des perfusions accroît l'intensité de ces accidents, leur interruption les fait disparaître.

L'association d'un érythème à ces clochers fébriles est également caractéristique (118, 269). L'éruption peut revêtir tous les types (urticarien, morbilliforme, scarlatiniforme) ; elle est plus ou moins précoce par rapport à la perfusion. Dans certains cas, à vrai dire exceptionnels, la coexistence d'une fièvre élevée, d'une éruption cutanée et d'un syndrome méningé avec céphalées et vomissements pose, cela va sans dire, des problèmes très difficiles (340).

Ces manifestations générales et digestives qui seraient de nature à imposer l'abandon du P.A.S. peuvent être prévenues dans la majorité des cas par l'administration orale de chlorpromazine (120, 294). Dans les cas rebelles à cette thérapeutique ou en présence d'accidents sévères, une technique de « désensibilisation » (347) permet habituellement de maintenir la prescription.

Divers troubles endocriniens ont été imputés au P.A.S. (des dysménorrhées en particulier). Mais ce sont surtout des « réactions thyroïdiennes » qui peuvent être observées, rarement à vrai dire. Il s'agit le plus souvent d'hypothyroïdie avec goitre, réversible avec l'arrêt du traitement (106, 282). Le P.A.S. paraît agir à la manière des dérivés du thio-uracile pour provoquer cette hypothyroïdie.

Des réactions locales, autour du point d'injection (intraveineux ou, autrefois, sous-cutané) ont également été décrites (281).

Enfin, parmi les nombreuses manifestations d'allergie au P.A.S. qu'il nous a été donné d'observer, il faut signaler les rhinites (350), caractérisées par des salves d'éternuements avec rhinorrhée au début ou à la fin de la perfusion et dont la nature allergique n'est pas douteuse.

L'isoniazide

NATURE.

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique, une substance cristallisable, soluble dans l'eau. C'est le tuberculostatique à la fois le plus puissant et le mieux toléré dont nous disposions. Synthétisé en 1912, par deux chimistes autrichiens, MAYER et NALLY, ce produit est resté longtemps sans utilisation, personne n'ayant pu, à défaut de travail expérimental, soupçonner sa valeur thérapeutique.

Ce n'est qu'en 1951 que fut mise en évidence sa très grande activité antituberculeuse.

METABOLISME.

Tous les travaux expérimentaux ou cliniques ont confirmé la diffusion rapide de l'isoniazide dans les différents liquides biologiques et tissus de l'organisme. Diffusion rapide, puisque la concentration sanguine maximale est obtenue une heure après l'ingestion (130).

La seconde propriété de l'isoniazide, petite molécule, est son pouvoir de pénétrer dans l'ensemble des tissus. Les études de P. BOURGEOIS et ses collaborateurs (48), au moyen d'isoniazide marqué chez la souris, et par des méthodes chimiques chez l'homme, ont montré que la concentration dans l'appareil respiratoire est très voisine de celle du sérum, et que l'antibiotique pénètre remarquablement dans les lésions tuberculeuses où il atteint un taux élevé, même au sein des masses caséeuses solides.

Comme l'ont mis en évidence HUGHES, SCHMIDT et BIEHL, une fraction importante de l'isoniazide est inactivée dans le foie par acétylation (154). Elle est transformée en une série de métabolites dont l'action antituberculeuse est faible ou nulle. Parmi ces derniers, il faut citer l'acide isonicotinique et ses dérivés, l'isonicotylglycine et surtout l'I.N.H. acétylé (68). L'acétylation atténue les risques de toxicité du produit mais réduit de façon considérable le taux sérique d'I.N.H. actif.

Or, la plupart des techniques de dosage utilisées pour connaître le taux sanguin d'I.N.H., dosent l'I.N.H. total, ce qui ne permet pas de préjuger du taux d'isoniazide libre, le seul efficace (68, 139, 144, 153).

Il est admis qu'un facteur génétique régit la rapidité d'acétylation de l'isoniazide qui n'est pas la même selon les espèces et aussi, chez l'homme, d'un individu à l'autre (151). Par contre, il existe une relative fixité du taux d'acétylation pour chaque sujet.

On a pu ainsi établir qu'il existait des inactivateurs *rapides* (40 % des sujets), et *lents* (50 % des sujets). Enfin, 10 % des sujets sont des inactivateurs *intermédiaires* (154, 243).

Nous avons vu que l'association du P.A.S. à l'isoniazide (qui est habituelle dans notre pratique), inhibe les phénomènes d'acétylation (145).

L'isoniazide et ses métabolites sont ensuite éliminés par voie rénale de façon assez rapide (153). C'est parfois 1 % à peine de la dose d'isoniazide administrée qui est éliminée dans les urines sous forme libre.

L'insuffisance hépatique, contrairement aux facteurs individuels, ne modifie pas le taux plasmatique d'I.N.H. actif. Par contre, l'insuffisance rénale retarde l'élimination de ce dernier et augmente les taux résiduels (68).

ACTIVITE.

Le spectre d'activité de l'I.N.H. est très étroit et se limite en pratique au bacille de Koch. Pour celui-ci, il est non seulement bactériostatique mais bactéricide (130) et a la propriété d'agir sur les bacilles intracellulaires. Il est absorbé par les bacilles de Koch dont il modifie la morphologie et le caractère acido-alcool-résistant.

C'est, de loin, l'antibiotique le plus efficace. Selon RIST et GRUMBACH, l'I.N.H. est 10 à 20 fois plus actif que la streptomycine pour la plupart des souches étudiées. *In vitro*, son action commence à s'exercer à 0,015 γ par millilitre. Chez l'homme, à la dose de 400 mg par jour, la marge d'efficacité est de 80, alors qu'elle n'est que de 30 pour la streptomycine et de 5 pour l'éthionamide (10).

C'est au mois de mars 1952 que, dans le service du professeur VIDAL, on a pu commencer à utiliser l'isoniazide (274). Les résultats obtenus dans le traitement de 44 malades ont été d'emblée favorables et la tolérance du produit excellente. Si certaines constatations pouvaient paraître un peu décevantes, on peut les considérer à posteriori, comme imputables aux modalités de l'étude. En effet, les doses prescrites, à ce moment-là, étaient faibles (5 mg/kg). En outre, à cette époque, où la connaissance des effets de l'isoniazide était due surtout aux informations de la « grande presse », pour être fixé sur la valeur de la « drogue miracle », il paraissait raisonnable de l'utiliser isolément afin de mieux en apprécier les

effets. Mais, sans doute par le jeu d'une résistance secondaire, les bons résultats initiaux étaient parfois infirmés par l'évolution bactériologique et radiologique. Par la suite, il est rapidement apparu que l'isoniazide était l'antibiotique majeur. C'est lui qui a vraiment transformé l'antibiothérapie, et c'est grâce à lui que celle-ci est devenue une thérapeutique autonome.

La primauté de l'I.N.H. est telle qu'en pratique, tout le pronostic gravite autour des chances qu'a conservé cet antibiotique (336).

DOSES.

Les doses initialement prescrites (4 et 5 mg/kg) étaient manifestement insuffisantes. L'étude des concentrations sanguines obtenues chez des sujets normaux, après administration de la même dose test, a confirmé la nécessité d'utiliser des doses plus élevées. Ainsi, avec une dose test de 100 mg (correspondant environ à 4 mg/kg) les taux sanguins sont bas (moins de 0,1 γ par ml au bout de 6 heures).

Nous utilisons, pour notre part, des doses de 8 mg/kg qui conviennent dans la majorité des cas. Seules certaines éventualités que nous préciserons nécessitent une posologie supérieure.

Un peu par réaction contre l'attitude initiale qui consistait à administrer des doses trop faibles, on n'a pas manqué de se demander si des doses supérieures à la normale ou « doses fortes » ne donneraient pas des résultats encore plus favorables.

En fait, les travaux de BENDA (16, 17) ne faisaient pas apparaître un grand bénéfice de cette isoniazidothérapie forte. Ultérieurement, E. BERNARD et ses collaborateurs étudièrent les résultats comparés de l'I.N.H. utilisée à doses différentes chez deux groupes de malades (25, 27, 31).

Les doses fortes permettaient une régression lésionnelle plus rapide, mais il ne semblait pas que le pourcentage final de guérisons se trouvât beaucoup augmenté. Voici, enfin, la conclusion d'une étude d'ensemble réalisée par J. MARCHE pour un symposium de l'Union Internationale contre la tuberculose :

1) Théoriquement, l'emploi des doses fortes d'I.N.H. semble justifié.

2) En clinique, l'utilité des doses fortes d'I.N.H. demeure discutée (178).

C'est ce dernier point qu'a souligné également CROFTON (98).

Quant aux résultats obtenus avec les doses fortes selon qu'on a à faire à des inactivateurs rapides ou lents de l'isoniazide, ce n'est que pour les sujets du deuxième groupe que ces résultats « étaient légèrement meilleurs » (HARRIS cité par TUCKER) (256).

En réalité, la question essentielle est de savoir si de fortes doses d'I.N.H. permettent des résultats favorables chez des malades peu améliorés avec une posologie classique (304). A la clinique de Pneumo-phthisiologie, une étude consacrée à ce problème réunissait 16 observations de malades chez lesquels avaient été enregistrés un échec ou une lenteur de régression inhabituelle avec la thérapeutique classique (290).

Le bilan fut nettement défavorable (13 échecs contre 3 succès). L'explication en était simple : la concentration humorale obtenue avec les doses d'I.N.H. les plus fortes était inférieure au taux de sensibilité des bacilles de Koch. Ce n'est que dans les cas de résistance primaire de faible degré que l'augmentation des doses permettrait d'obtenir une concentration supérieure au degré de résistance, donc d'être efficace.

TOLERANCE.

On peut, grâce à des dizaines de milliers d'observations, affirmer que l'isoniazide est un antibiotique bien toléré et que lorsque des effets secondaires se manifestent, ils revêtent souvent un caractère tel qu'ils n'imposent pas l'arrêt du traitement.

Il faut souligner le rôle favorisant, très vraisemblable, des antécédents éthyliques et neuropsychiques, d'une posologie élevée et enfin du facteur génétique individuel réglant le métabolisme de l'isoniazide (inactivateurs lents).

Les manifestations d'intolérance observées sont multiples mais les plus fréquentes sont les *troubles neurologiques* (45, 72, 75).

Parmi ceux-ci, la neuropathie périphérique est la plus commune. Elle se manifeste par des troubles sensitifs, essentiellement des paresthésies, réalisant le tableau d'une multi-névrite sensitive distale (72). Des troubles vaso-moteurs, des douleurs musculaires s'y associent souvent ; mais le déficit musculaire est plus rare (BROUET et MARCHE).

D'autres manifestations sont en rapport avec l'action neuro-stimulante de l'isoniazide. Les plus mineures sont des modifications caractérielles légères, un état d'excitation psycho-motrice avec euphorie ou insomnie. Mais on peut observer des troubles plus graves, manie aiguë avec délire, accident convulsif, qui sont classiques mais rares. Enfin, BROUET et MARCHE ont décrit sous le nom « d'encéphalopathie subaiguë » un état qui débute par un syndrome

dépressif et peut évoluer, si le traitement est poursuivi, vers une mélancolie délirante. Elle est surtout le fait des traitements associant I.N.H. et éthionamide.

Les lésions cutanées ou muqueuses (séborrhée, acné, glossite) sont habituellement sans gravité.

Les troubles endocriniens, plus rares, sont de pathogénie discutée. L'aménorrhée ne nous a pas paru très fréquente, pas plus que l'impuissance ou la frigidité. Nous n'avons jamais observé, également, de syndrome de CUSHING. Par contre, la contatation d'une gynécomastie est plus fréquente (202, 295).

La physiopathologie de ces troubles est très intéressante et a fait l'objet d'études très détaillées (43, 177, 203).

On ne peut que rappeler simplement les faits essentiels résumés par BROUET (72) :

— L'I.N.H., par sa fonction hydrazide, a une action neuro-stimulante.

— L'I.N.H. interfère dans les circuits métaboliques de la pyridoxine et du nicotinamide de telle sorte qu'il existe une carence en vitamines du groupe B (vitamine B1, B6 et PP) chez les sujets traités par cet antibiotique.

C'est la carence en vitamine B6 qui a d'abord été soulignée à la suite des travaux de BIEHL et VILTER. Celle-ci est indéniable et la prescription de pyridoxine chez les sujets qui présentent des troubles doit être large. Contrairement à ce qui a parfois été avancé, A. MEYER et ses collaborateurs ont d'ailleurs démontré que la pyridoxine ne réduit pas l'activité antituberculeuse de l'isoniazide (198).

Mais BROUET, MARCHE et MODAI ont bien montré que le rôle de l'anicotinoase était tout aussi important et en particulier lorsque l'I.N.H. est associée à l'éthionamide (70).

Avec les doses communes d'I.N.H., l'anicotinoase est rarement suffisante pour engendrer des accidents pellagres. « Au contraire, lorsque l'éthionamide est associée à l'I.N.H., l'incidence des accidents thérapeutiques s'accroît notablement et les manifestations cliniques observées réalisent de façon beaucoup plus évidente le classique tableau de la pellagre. » En étudiant l'évolution de la nicotinamidémie chez des tuberculeux traités par l'association I.N.H.-Ethionamide, ces auteurs ont constaté l'apparition d'une anicotinoase franche au cours du traitement. C'est dire l'intérêt d'une invitamination curative et même prophylactique.

Il faut cependant, comme le souligne MOLINA (203), distinguer des troubles dont une carence vitaminique est très certainement responsable (polynévrites, convulsions) et ceux dont l'origine avitaminique est possible mais non certaine.

Les *accidents allergiques* à l'isoniazide, classiquement considérés comme exceptionnels, doivent être mentionnés car plusieurs communications récentes en ont rapporté des observations. MOLINA (206), a observé un érythème fébrile en rapport avec l'isoniazide ; cette intolérance a disparu par un traitement de « désensibilisation ». A propos de 13 observations, DENIS (109) a précisé les caractères cliniques de réactions allergiques à l'isoniazide (habituellement mineures) et discuté les problèmes pratiques posés par la poursuite du traitement qui doit éviter le développement d'une résistance secondaire sans faire courir de risque au malade. GERNEUX-RUEUX et ses collaborateurs ont, en effet, rapporté deux observations de purpura allergique mortel, avec choc anaphylactique imputable à l'isoniazide (139). Nous-même avons eu à déplorer récemment une observation de choc anaphylactique (avec I.N.H. et streptomycine) (349).

Il faut, enfin, signaler la possibilité d'infiltrat pulmonaire, avec éosinophilie, au cours de traitements par l'I.N.H. (225).

Les antibiotiques de relais

Nous avons vu ce qu'il y avait lieu de penser de leur dénomination, et leur définition a été donnée à ce propos.

CARACTERES GENERAUX DES ANTIBIOTIQUES DE RELAIS (110).

Avant d'énoncer ces caractères, il convient de préciser les modalités selon lesquelles sont habituellement réalisés les essais cliniques de ces antibiotiques, car elles sont à même d'expliquer un optimisme parfois excessif à leur égard.

1) L'antibiotique étudié est souvent associé à des médications de valeur égale ou supérieure à la sienne, l'I.N.H. en particulier. On vante les mérites de cette association dans laquelle, est-il besoin de le souligner, l'I.N.H. prend la plus grande part d'efficacité ! Cette façon de procéder, si elle est intéressante pour ce qui concerne l'étude de la tolérance, interdit pratiquement de connaître la valeur réelle de la médication nouvelle. On ne peut juger l'efficacité d'un produit que s'il est administré non pas isolément mais avec un antibiotique dont on n'attend aucune action majeure (le P.A.S. par exemple) prescrit à seule fin d'éviter l'apparition d'une résistance (343).

2) Les résultats obtenus avec l'antibiotique expérimenté sont souvent appréciés au bout de délais trop courts, en fonction de critères provisoires, puisque les délais habituellement nécessaires à la guérison ne sont pas écoulés. On risque ainsi de méconnaître la durée exacte d'efficacité de l'antibiotique. Or, il se trouve que cette durée est courte, beaucoup plus que pour les antibiotiques majeurs.



— *La brièveté d'action* est, en effet, le premier caractère de ces antibiotiques de relais. Limitée à quelques mois, leur efficacité s'épuise rapidement et ne permet pas d'assumer le traitement d'une tuberculose pulmonaire de bout en bout. Cette activité transitoire est due à l'incapacité de ces antibiotiques, de s'opposer au développement rapide des mutants résistants, même s'ils sont associés à d'autres antibiotiques valables (331).

— La deuxième particularité de ces antibiotiques est une *efficacité indiscutablement inférieure à celle de l'isoniazide*. Cette activité moindre est due au fait que « leur concentration inhibitrice minimale est proche du taux plasmatique maximal obtenu

grâce à leur pouvoir de diffusion ou tolérable » (10). Ce faible écart réduit la marge thérapeutique et nécessite le recours à une posologie proche du seuil dangereux.

On objecte souvent que les antibiotiques de relais sont utilisés pour traiter des lésions anciennes, alors que les autres antibiotiques ont déjà échoué (331). Certes, c'est souvent dans ces conditions que sont prescrit les antibiotiques de relais. Cependant, l'objection n'est pas totalement fondée car l'I.N.H. prescrit après l'échec d'antibiotiques de relais, redresse toujours la situation.

— Enfin, le troisième trait de ces antibiotiques est une *toxicité en général plus grande* que celle « des trois grands » (34, 63, 150, 77). Des complications, parfois graves, limitent quelquefois de façon précoce leur administration.

LES INDICATIONS DES ANTIBIOTIQUES DE RELAIS.

Il est assez facile de les déduire de l'étude de leurs caractères. Nous discuterons plus loin, à propos du choix des antibiotiques, les indications éventuelles des antibiotiques de relais dans la formule thérapeutique initiale.

A la lumière de notre expérience, voici quelles nous paraissent être leurs principales indications :

- Comme l'indique leur nom, la destinée essentielle des antibiotiques de relais est, à nos yeux, le relais thérapeutique, c'est-à-dire le complément d'une antibiothérapie classique, qui, mal menée, a échoué aux portes de la guérison, comme « à bout de souffle » (331, 344).

- La seconde indication est représentée par le traitement des échecs confirmés de l'antibiothérapie classique. On peut, en effet, penser que l'utilisation *successive* de ces médications de relais (correctement associées, bien entendu) puisse, malgré la brièveté de leur efficacité, avoir finalement raison des lésions grâce à l'addition de leurs effets dans le temps en organisant une sorte de « course de relais ». Nous y reviendrons à propos du traitement de l'échec, mais il faut se garder, cependant, d'un optimisme excessif sur les chances de ce traitement.

- La résistance primaire est une éventualité où (hormis le cas de faible degré de résistance) le recours aux antibiotiques de relais est nécessaire. Nous y reviendrons en étudiant ce problème.

- Les antibiotiques de relais trouvent, enfin, une indication dans la protection d'un acte chirurgical. En couvrant la phase opératoire, ils aident à franchir une étape difficile que la résistance aux autres médications antituberculeuses n'aurait pas permis d'affronter (344).

CLASSIFICATION.

Proposer une classification des différents antituberculeux de relais suivant une échelle hiérarchique décroissante est très difficile (10, 11). D'abord, parce que les indications bactériologiques recueillies « in vitro » ne correspondent pas toujours aux résultats cliniques. En outre, ils sont habituellement utilisés en association, ce qui rend difficile tout jugement précis à leur sujet.

L'éthionamide

NATURE.

L'éthionamide, ou 1314 Th (commercialisé sous le nom de Trecator), est le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique. Synthétisé en 1952 par LIBERMANN, il a fait l'objet d'une étude expérimentale par RIST et Mme GRUMBACH.

Bien que, par sa structure chimique, il s'agisse d'un dérivé de l'acide isonicotinique, il ne saurait être considéré comme un dérivé de l'I.N.H. ; d'ailleurs, il ne présente pas de résistance croisée avec cet antibiotique.

METABOLISME.

Après administration orale, le produit passe rapidement dans le sang où il atteint, à la troisième heure, une concentration qui décroît progressivement.

La médication peut être administrée par voie buccale (comprimés à 0,25 g), rectale (suppositoire à 0,50 g) à la dose quotidienne de 0,50 g à 1 g.

GERNEZ-RIEUX et ses collaborateurs (141) ont montré l'avantage de son administration en perfusion veineuse lente pour ce qui concerne la tolérance qui est meilleure et la prévention de la résistance qui est retardée (dose de 0,50 g dans 500 cm³ de sérum).

ACTIVITE.

In vivo, l'éthionamide est environ 10 fois moins actif que l'I.N.H.

In vitro comme *in vivo*, la résistance bactérienne à l'éthionamide se développe rapidement malgré l'association antibiotique.

Chez l'homme, à la dose de 0,50 g, la marge d'efficacité (rapport concentration plasmatique, concentration inhibitrice) est de 5 (10).

C'est en 1959 que BROUET et ses collaborateurs ont présenté les premiers résultats cliniques de l'éthionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Au terme de cette étude, il apparaissait que cet antibiotique était doué d'un remarquable effet anti-bacillaire. Les résultats étaient appréciés en fonction de signes fonctionnels,

de données bactériologiques et radiologiques, mais il n'était pas explicitement question de guérison, faute d'un délai suffisant.

Par la suite, de nombreuses études furent consacrées à cette médication et confirmèrent l'impression initiale favorable. Mais le plus souvent, l'éthionamide était prescrit en association avec l'isoniazide et les délais d'observation restaient assez courts (66, 253).

A l'issue d'une première étude, certes limitée, au cours de laquelle l'éthionamide était employé sans isoniazide, J. VIDAL et ses collaborateurs constatèrent que l'effet du médicament s'épuisait avant que les malades n'aient atteint le stade de la guérison et « que rares étaient les cas qui pouvaient se prévaloir d'un résultat favorable définitif » (305). Une étude ultérieure se proposa de faire le point après plus de deux ans d'utilisation (331). Elle permit de confirmer que l'éthionamide est un agent antibacillaire indiscutablement actif mais nettement inférieur à l'I.N.H. En outre, il s'épuise rapidement et voit son action limitée à quelques mois par le jeu d'une résistance précocement apparue.

TOLERANCE.

L'emploi de l'éthionamide est limité par le fait qu'il est souvent mal toléré et entraîne des incidents et accidents quelquefois graves, imposant l'arrêt du traitement. Nous devons à BROUET et à ses collaborateurs (66, 67, 74), ainsi qu'à de VOOGD et MOUNEY (351) d'avoir attiré l'attention sur ces manifestations apparemment disparates et de les avoir regroupées en un tableau clinique suffisamment significatif pour évoquer une affection bien connue : la pellagre. Voici quels sont ces troubles engendrés par l'éthionamide que VIDAL et GUIN ont également rapportés sous le nom de « triade pellagroïde » (323).

Les manifestations d'intolérance digestive sont les plus fréquentes (brûlures épigastriques, nausées et vomissements). A des degrés divers, on les observe dans environ 40 % des cas. Elles sont habituellement rebelles aux traitements symptomatiques et ont une valeur prémonitoire d'accidents plus graves. Leur intensité et la perte pondérale qui en résulte, conduisent à interrompre le traitement dans un certain nombre de cas.

Les symptômes cutanés ou muqueux sont plus caractéristiques. On peut observer séborrhée et acné, lucite des mains et de la face, glossite enfin plus rarement.

Les troubles neuro-psychiques revêtent habituellement l'aspect clinique d'une mélancolie délirante (72). Au stade initial, il s'agit d'un état dépressif plus ou moins marqué. Ce dernier peut s'aggraver secondairement par des troubles du comportement, hallucinations, anxiété et tentative de suicide (323). Comme l'a suggéré

BROUET, ces accidents sont à rapprocher de l'encéphalopathie pellagreuse, et les résultats thérapeutiques obtenus par l'administration de vitamine PP confirment cette interprétation pathogénique.

Il est, en outre, intéressant de remarquer que ces accidents aigus sont toujours précédés d'une phase plus ou moins prolongée de torpeur intellectuelle, d'anxiété, qui ne doit pas manquer de retenir l'attention. D'autre part, les troubles peuvent être prévenus par l'administration prophylactique de vitamine PP (67).

Enfin, on les observe plus facilement avec l'association I.N.H.-éthionamide, mais c'est l'éthionamide qui porte la plus grande part de responsabilité dans la genèse des troubles, car il peut les déterminer par lui-même, alors que ce n'est pas le cas pour l'I.N.H. (70).

Le Prothionamide

NATURE.

Comme l'éthionamide est un antibiotique souvent mal toléré, il était intéressant de rechercher dans le groupe des dérivés du thioamide isonicotinique, un produit qui serait mieux toléré et doté d'une efficacité au moins égale.

Parmi la vingtaine de dérivés étudiés, le 1321 Th présentait les avantages recherchés. L'étude expérimentale entreprise dès 1956 par Mme GRUMBACH et RIST fut reprise par NOUFFLARD et S. BERTEAUX (217).

Le prothionamide (thioamide de l'acide alpha-propyl isonicotinique) diffère peu de l'éthionamide, puisque seul un radical propyl remplace le radical éthyl du 1314. Il est commercialisé sous le nom de Trévintix.

METABOLISME.

L'absorption et le métabolisme du prothionamide sont pratiquement identiques à celui de l'éthionamide. Le produit est administré par voie buccale sous forme de dragées dosées à 125 ou 250 mg. Au cours de notre étude (343), où le prothionamide était administré avec le seul P.A.S., nous avons utilisé une dose quotidienne de 750 mg. Lorsqu'il est utilisé en association multiple, la dose est de 500 mg par jour.

ACTIVITE.

In vitro, le prothionamide a été trouvé légèrement mais régulièrement plus actif que l'éthionamide (78). Expérimentalement, il est également moins toxique. Il faut savoir, cependant, qu'il existe entre les deux produits une résistance croisée.

Les premiers essais cliniques firent, d'emblée, apparaître des résultats favorables (69, 88, 204). Mais, comme pour l'éthionamide, les conditions d'études permettaient mal d'apprécier la part exacte de la médication dans les bons résultats observés.

Pour ce qui nous concerne, nous avons pu observer une efficacité indiscutable de cet antibiotique (344), et préciser que sa durée d'efficacité paraît être de l'ordre de huit mois (97, 352).

TOLERANCE.

Elle est nettement supérieure à celle de l'éthionamide. Comme pour cet antibiotique, les manifestations d'intolérance sont dominées par les troubles digestifs, (brûlures, crampes gastriques, vomissements, anorexie). Habituellement, ces manifestations n'imposent pas l'arrêt de la médication.

L'observation d'ictères apparus au cours de traitements par le 1321 Th pose le problème de l'hépto-toxicité de cet antibiotique qui constitue le point le plus controversé. Il y a lieu de distinguer des manifestations cliniques (essentiellement un ictère), et des troubles biologiques dont l'élévation du taux des transaminases sériques est le test habituel.

Certains auteurs tendent à considérer ces manifestations comme le fait d'une coïncidence (12, 13). D'autres les retiennent comme une preuve de l'hépto-toxicité du 1321 Th (78, 204).

Nous avons, personnellement, constaté un ictère au cours du traitement. Malgré une étude clinique, biologique et anatomique aussi attentive que possible, rien ne nous autorise à l'imputer à la drogue (343).

Pour ce qui concerne les autres manifestations d'intolérance, elles sont peu fréquentes et ne présentent jamais la gravité de celles qui ont été observées avec l'éthionamide. Les troubles cutanés, parfois signalés, se résument à une acné ; des manifestations neurologiques ont été rarement observées. Il s'agissait soit de troubles psychiques (accès maniaque ou syndrome dépressif) soit de crises « épileptoïdes » dans lesquelles la responsabilité du 1321 n'est pas formellement démontrée.

La Cyclosérine

Elle a été isolée par HARNED et KROPP, en 1955, à partir de cultures de *streptomyces orchidaceus*.

Très soluble, elle est très diffusible dans le poumon, la plèvre, et le liquide céphalo-rachidien. Son excrétion est rapide et se fait en quasi-totalité par voie urinaire.

Son activité est uniquement bactériostatique. A la dose de 0,25 g qui est la dose quotidienne habituelle, sa marge d'efficacité (2,5) est très faible, inférieure à celle de la viomycine.

Les incidents à redouter sont d'ordre neuro-psychique, et les antécédents comitiaux ou psychiatriques contre-indiquent l'emploi de la cyclosérine. Les troubles psychiques (modification du comportement, délire dépressif, état d'excitation aiguë) sont les plus fréquents et motivent souvent l'interruption du traitement. Des crises comitiales, plus rares, sont également possibles (223).

La Kanamycine

Extraite en 1957, à Tokyo, de *streptomyces kanamycetus*, elle a été étudiée en France par BROUET et MARCHE, Etienne BERNARD et ses collaborateurs.

Son spectre antibactérien est large, car il englobe la plupart des germes Gram négatif, Gram positif, ainsi que *mycobacterium tuberculosis*. Chez l'homme, à la dose de 0,50 g, la marge d'efficacité est de 10. La résistance bactérienne est rapide à apparaître.

La Kanamycine est présentée sous forme de sel, le sulfate de kanamycine, et administrée par voie intramusculaire à la dose quotidienne de 0,75 g à 1 g.

Elle a les mêmes caractères de diffusion et d'élimination rénale que la streptomycine.

En pratique, son utilisation est limitée par une toxicité marquée, qui s'exerce sur la cochlée et le rein. Aux doses usuelles, la néphrotoxicité est faible, et n'impose l'abstention que chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale. Par contre, la toxicité cochléaire est indiscutable, plus marquée que celle de la streptomycine, et impose une surveillance audio-métrique régulière (75).

La Viomycine

Elle est élaborée par deux variétés de *streptomyces* (*puniceus* et *floridæ*). On l'utilise sous forme de sulfate ou plus volontiers, actuellement, de panthoténate sulfate.

Elle est administrée soit par voie intramusculaire à la dose d'un gramme tous les jours ou tous les deux jours, soit en perfusion veineuse.

Son spectre d'action se limite pratiquement au bacille de Koch. Son action tuberculostatique est indiscutable, mais nettement plus faible que celle de la streptomycine avec laquelle, cependant, elle ne paraît pas présenter de résistance croisée.

Comme les deux autres antibiotiques basiques, (streptomycine et kanamycine), son utilisation est limitée par sa double toxicité pour la cochlée et le rein. En réalité, il semble que cette toxicité ait été surévaluée et qu'elle soit très atténuée avec l'emploi du panthoténate. La viomycine est donc un antibiotique qui a sa place dans une association de relais (10, 130).

La Thiocarbanilide

Synthétisée en 1953 par BUU-HOI, c'est un dérivé bisubstitué non pyridinique de la thiourée, commercialisé sous le nom d'Isoxyl.

Sa concentration inhibitrice minimale est élevée et n'est obtenue que par une dose très forte de 6 à 8 g par jour. La posologie quotidienne moyenne est de 100 mg par kilo (112, 148).

Une étude récente, portant sur des délais trop courts cependant, pour que nous puissions en retirer des indications définitives, nous a permis d'apprécier l'efficacité indiscutable de cet antibiotique (344).

Malheureusement, sa durée d'efficacité nous a paru limitée dans le temps, de l'ordre de 6 à 8 mois.

Sa toxicité est très faible et les seuls accidents observés, mineurs, sont d'ordre digestif.

Le Pyrazinamide

Est un dérivé pyridinique utilisé depuis plusieurs années aux U.S.A. (122).

In vitro, son activité bactériostatique est mineure, de l'ordre de celle du P.A.S. Le médicament s'administre par voie buccale en comprimés de 50 mg à une posologie habituelle de 1,50 g par jour.

Il présente une hépato-toxicité marquée qui limite son emploi (hépatites ictériques).

La Morphazinamide

La morphazinamide est un dérivé méthylé du précédent, nettement moins toxique pour une activité égale.

Pour notre part, il nous est difficile de nous prononcer sur son efficacité, car nous l'avons toujours utilisé en association, mais sa tolérance nous a paru excellente. Nous la prescrivons à la dose moyenne de 3 g par jour.

La Rifamycine

Est extraite de *streptomyces mediterranei*.

Par voie buccale, sa concentration sérique est trop faible pour qu'on puisse en attendre une activité certaine.

Le produit est actuellement utilisable par voie intraveineuse, mais sa prescription a été entravée — dans le petit nombre de cas que nous avons observé — par des troubles digestifs (anorexie, nausées, ictère) très marqués.

L'excrétion de cet antibiotique se fait par voie biliaire.

**

Nous ne faisons pas mention des antibiotiques à large spectre et à activité tuberculostatique très minime. On ne peut attendre d'eux aucune efficacité réelle dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

CHAPITRE II

Indications du traitement

En un temps où il existe de nombreux antibiotiques antituberculeux doués d'une activité indiscutable, faut-il se préoccuper de nuancer les indications thérapeutiques ?

« Ici, comme dans tous les domaines de la pathologie, la facilité d'administration et l'efficacité des médications ne doivent pas faire négliger ou écourter l'étape diagnostique » (291, 319).

Les méfaits de traitements inconsidérés sont tels, qu'il est nécessaire de réserver le recours des antibiotiques aux tuberculoses avérées.

1) Avant de prescrire le traitement antituberculeux, il est nécessaire d'affirmer que l'atteinte pulmonaire est de nature tuberculeuse.

Il est des cas pour lesquels cette question ne se pose même pas. La découverte immédiate de bacilles de Koch dans l'expectoration, la constatation de cavernes tuberculeuses typiques, écourte l'étape diagnostique.

Mais la multiplication des examens radiographiques systématiques livre de plus en plus souvent aux médecins des images thoraciques anormales qui ne sont pas toutes tuberculeuses. Il est donc essentiel de s'assurer qu'il s'agit bien d'une tuberculose pulmonaire et que celle-ci est active.

Pour cela, il faut s'aider :

— des données de l'anamnèse.

Il est évident que tout antécédent formel de tuberculose doit être pris en considération et qu'à l'inverse, la notion d'une affection broncho-pulmonaire non tuberculeuse contribue à écarter l'étiologie bacillaire de l'incident observé.

— de l'examen radiographique.

● La topographie des lésions, quel que soit l'aspect de l'image radiologique, plaide parfois en faveur de la tuberculose : localisation sur le versant postérieur du poumon, projection de l'image dans la région sous-claviculaire.

● Leur aspect peut être quelquefois franchement évolutif : opacité en plage à limites imprécises, creusée parfois de microcavités.

● Lorsqu'il est possible, l'examen des documents radiographiques antérieurs est d'un grand intérêt (308). Il permet, parfois, d'affirmer la nature récente des anomalies radiologiques constatées ou leur caractère évolutif.

— des données bactériologiques.

La constatation de bacilles de Koch est évidemment la pièce maîtresse du diagnostic de tuberculose. C'est la raison pour laquelle il faut s'acharner dans leur recherche : ce qui n'implique nullement qu'on ne se résoudra pas finalement à traiter une tuberculose sans expectoration bacillifère. Mais on ne le fera pas sans avoir accumulé des présomptions concordantes en faveur du diagnostic de tuberculose.

Il faut donc, avant de conclure à l'absence de bacilles, avoir épuisé toutes les ressources dont nous disposons pour les rechercher. Le premier temps de cette recherche consiste à répéter les bacilloscopies malgré leur négativité initiale ; on fera un examen direct, puis après homogénéisation, et enfin une mise en culture de l'expectoration. Lorsque celle-ci est insuffisante ou absente, le tubage gastrique est indispensable. Le mieux est d'en pratiquer deux consécutifs à 24 heures d'intervalle. Dans le liquide gastrique ainsi prélevé, on recherchera les bacilles par examen direct, homogénéisation et culture (133, 224, 320).

En cas d'insuccès, la troisième étape de la recherche est constituée par l'examen de l'expectoration, après aérosols de sérum physiologique, tous les jours pendant trois jours.

Enfin, si la preuve n'est pas faite, il ne reste qu'à pratiquer une bronchoscopie. BARIETY et PAILLAS d'abord (3), puis VIDAL et SALAGER (279), et, plus récemment, RUFFINO (239) ont souligné l'importance de cet examen dans le diagnostic des tuberculoses qui présentent une discordance radio-clinique et bactériologique.

L'endoscopie permet, en effet :

— de voir l'aspect endobronchique qui, habituellement, n'est pas pathognomonique : les lésions de tuberculose bronchique sont, effectivement, assez rares.

Par contre, on observe fréquemment la réaction colorée et sécrétoire, caractéristique de la « bronchite d'accompagnement ».

Il ne s'agit évidemment pas d'un symptôme spécifique. On l'observe dans tout rameau bronchique servant au drainage de lésions inflammatoires, de quelque nature qu'elles soient. Mais quand, par ailleurs, tout converge vers un diagnostic de tuberculose, la constatation d'une bronchite d'accompagnement, témoin de lésions en activité, constitue un argument complémentaire, dont on ne peut contester la valeur.

— Le prélèvement de sécrétions dans la lumière bronchique permet de faire porter l'examen bactériologique sur un produit qui semblerait devoir fournir un plus fort contingent de résultats positifs.

— Il n'en est rien et c'est, essentiellement, l'examen bactériologique de l'expectoration recueillie 48 heures après la bronchoscopie qui est d'un réel intérêt. Il s'agit d'une expectoration, soit directement recueillie, soit récupérée par tubage gastrique si elle a été déglutie. Cette expectoration se montre bacillifère dans un grand nombre de cas où des examens antérieurs avaient été négatifs. Il faut admettre que le passage du tube a constitué dans l'arbre bronchique une cause mécanique d'irritation, suffisante pour provoquer un accroissement des sécrétions susceptibles d'entraîner les bacilles de Koch qui, jusque-là, étaient demeurés dans les foyers lésionnels (279).

*
**

Lorsque, en dépit de toutes ces investigations, le doute demeure, est-on autorisé, pour le dissiper, à recourir à un *traitement antibiotique d'épreuve* ? (319).

Si les traitements d'épreuve sont concevables pour certaines affections, nous pensons qu'ils doivent être proscrits en matière de tuberculose pulmonaire. Instituer, en effet, une antibiothérapie, c'est s'engager dans un traitement de longue durée qu'il faudra mener jusqu'au terme, même si on éprouve quelques doutes en cours de route. C'est également renoncer à obtenir tout éclaircissement diagnostique, hormis celui qui serait apporté par une modification

radicale de l'image radiologique. Il faut savoir, enfin, que cette épreuve thérapeutique n'a pas une valeur absolue, car elle ne permet pas d'infirmer la tuberculose lorsqu'elle est négative. Une lésion authentiquement tuberculeuse (telle qu'un tuberculome) peut ne pas être modifiée par le traitement.

Par conséquent, il vaut mieux soumettre le malade à une simple mais stricte surveillance et voir l'évolution. Dans ces cas douteux, en effet, il est toujours possible de s'accorder quelques jours ou quelques semaines pour réaliser les recherches indispensables avant la mise en œuvre du traitement.

Contrairement à une opinion assez répandue, il n'y a jamais urgence à traiter une tuberculose pulmonaire (hormis les formes aigües, bien entendu) (311).

On insiste volontiers sur la nécessité d'un traitement précoce, mais il ne faut pas confondre *précocité thérapeutique* et *précipitation* (320). Mieux vaut traiter avec quelque retard que traiter à tort ou abusivement. Nous disposons actuellement d'antibiotiques assez puissants pour qu'un retard thérapeutique ne soit pas préjudiciable au malade et que la situation soit réversible.

Si toutes les recherches effectuées pour affirmer la tuberculose demeurent infructueuses, on ne peut, pour autant, infirmer ce diagnostic, car, on observe, de plus en plus souvent, des tuberculoses actives dont les examens bactériologiques restent négatifs.

Comment savoir alors si la lésion pulmonaire dont l'aspect radiologique incline à admettre sa nature tuberculeuse est active ou éteinte ?

L'altération de l'état général, la courbe thermique, la toux persistante, sont les témoins d'une activité lésionnelle. L'image radiologique, si elle reste inchangée à plusieurs examens successifs, a bien des chances de correspondre à une lésion inactive, alors que, si elle se modifie, elle doit éveiller des soupçons quel que soit le contexte clinique.

2) Le diagnostic étant posé, est-ce que toute tuberculose doit faire l'objet d'un traitement ? (57, 73).

C'est ici qu'il convient d'aborder le problème des « *tuberculoses minimes* », terme consacré par l'usage, mais qui comporte beaucoup d'imprécisions. La question habituellement posée à leur sujet est la suivante : faut-il traiter les tuberculoses minimes ?

La plupart des auteurs répondent par l'affirmative (19, 73, 126, 140) : toute tuberculose pulmonaire doit être traitée.

Encore faudrait-il que l'activité de cette tuberculose soit démontrée, pour que ce traitement soit pleinement justifié. Dans l'étude très documentée et très intéressante de GERNEZ-RIEUX et ses collaborateurs (140), la preuve de l'activité de la tuberculose n'est

apportée que dans 50,6 % des cas. On peut, évidemment, considérer le problème à l'envers et se demander s'il ne convient pas de traiter « les tuberculoses minimales qui ne font pas, après bilan complet, la preuve de leur inactivité ? ».

En réalité, la raison essentielle des divergences sur ce problème tient à la définition qui est donnée des tuberculoses minimales.

Certains auteurs ne retiennent, en effet, comme critère, que « l'étendue des lésions sans préjuger de leur type anatomique ni de leur activité actuelle ou future » (57, 140). Cette définition nous paraît trop imprécise et rassemble en fait, sous un même vocable, des lésions fort différentes. C'est ainsi qu'on en viendrait à inclure, dans ces formes, des tuberculoses peu étendues, certes, mais micro-ulcérées et avec une expectoration bacillifère ! Bien entendu, ces formes de tuberculose doivent être traitées, et il ne se trouvera personne pour formuler une opinion différente. Mais ne pas tenir compte de l'aspect ou de l'activité lésionnelle nous paraît excessif.

J. VIDAL réserve le nom de tuberculoses minimales aux *lésions nodulaires en bouquet*, qui se présentent comme des nodules (au nombre de 3 à 6) groupés en un amas dans la région sous-claviculaire. Il s'agit d'une variété de tuberculose qui paraît dépourvue de tout pouvoir évolutif.

Il existe deux autres formes de tuberculose qui présentent ce même caractère évolutif.

Sous le nom de « *tuberculoses qui ne demandent qu'à guérir* », notre Maître a décrit en 1957 des formes particulières de tuberculose qui sont « précoces, circonscrites et non excavées » (290).

Que faut-il comprendre sous cette dénomination ?

A côté des tuberculoses minimales dont nous venons de parler, la seconde variété de tuberculose « qui ne demande qu'à guérir » est représentée par *l'infiltrat d'Assmann*. Il s'agit d'une lésion nodulaire, de siège habituellement sous-claviculaire dans un poumon jusque-là apparemment indemne (290). S'il n'est pas toujours précoce dans le cycle, il apparaît du moins comme l'atteinte lésionnelle initiale. Le terme « d'infiltrat précoce », contestable du point de vue de la phthisiogenèse, reste donc valable, si on se cantonne dans le domaine radio-clinique (273).

Son évolution est très favorable. Il disparaît rarement. Le plus souvent, il persiste de manière indélébile, subissant une légère rétraction cicatricielle. La notion de temps est ici fondamentale, c'est-à-dire qu'au bout d'un an de surveillance, même si son aspect ne s'est pas modifié notablement, on peut considérer la guérison

comme acquise. Jusque-là, une surveillance en cure sanatoriale aura été suffisante (290). On peut observer une autre éventualité évolutive, c'est l'excavation de l'infiltrat, qui légitime alors le recours aux antibiotiques. Sous traitement, cette ulcération peut guérir par rétraction et cicatrisation (116) ou se transformer en une caverne pleine, comme cela a pu être observé dans le Service (283).

Il faut préciser que l'infiltrat d'Assmann n'était pas une éventualité fréquente lorsque notre Maître étudiait ces modalités évolutives (283), et qu'il est devenu très rare actuellement.

Ce caractère de curabilité particulière dont nous venons de parler n'est pas dévolu aux seules lésions nodulaires.

Il est une forme de tuberculose qui jouit de la même curabilité, *c'est l'infiltrat à type de nébuleuse*.

De quoi s'agit-il ?

Voici la définition qui en a été donnée par DUFORT (119) : « Sur un fond de brouillard plus ou moins irrégulier, plus ou moins dense, sont semés de petits points stellaires de toutes grosseurs qui, dans l'ensemble, oscillent du volume d'une tête d'épingle en acier à une tête d'épingle en verre. »

Cet infiltrat est habituellement protégé de l'excavation par la seule cure sanatoriale : il se transforme lentement, aux alentours du 6^e mois de la cure, en un réticulum, et la guérison peut être considérée comme acquise après un délai d'observation un peu plus prolongé (289).

CHAPITRE III

Résistance des Bacilles de Koch aux Antibiotiques

Après avoir étudié les médications tuberculostatiques, il est indispensable, pour mieux comprendre les règles de leur emploi de rappeler quelques notions sur la résistance des bacilles de Koch aux antibiotiques.

On peut difficilement résumer en quelques lignes le vaste chapitre des résistances aux agents anti-bacillaires qui a fait l'objet d'un remarquable rapport d'Etienne BERNARD et KREIS au XIV^e Congrès de la Tuberculose (37).

Voici seulement quelques notions essentielles.

La première concerne le **MECANISME D'APPARITION DES RESISTANCES BACILLAIRES.**

Toute souche bacillaire est hétérogène et contient quelques mutants génotypiques pourvus de caractères constants transmissibles. Alors que les autres germes sont sensibles à un antibiotique donné, ces mutants se trouvent naturellement résistants aux concentrations les plus fortes de cet antibiotique avant tout contact avec lui et continuent à se multiplier. Ils sont peu nombreux et surtout menaçants dans les formes de tuberculose à haute pullulation microbienne (électivement les cavernes).

Au cours d'un traitement antibiotique, la plupart des germes sont tués ou ne se reproduisent plus. Seuls les mutants résistants à l'attaque médicamenteuse survivent et continuent à se multiplier, prenant une importance croissante puis dominante, puis presque totale dans la population microbienne, expliquant alors l'échec du traitement (249). Il ne s'agit donc pas d'une résistance par adaptation mais par sélection. Le traitement par un seul médicament d'une tuberculose richement bacillifère est voué à l'échec (171). L'association médicamenteuse, au contraire, permet de détruire les mutants résistants à un antibiotique et sensibles à l'autre, et *vice versa*.

CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE.

Lorsqu'une souche de bacilles est mise en présence d'une concentration de médicament antibacillaire telle que l'immense majorité de la population est inhibée, on dit que la souche est sensible à cette concentration. Celle-ci reçoit le nom de concentration minimale inhibitrice (C.M.I.) qui définit la plus petite dose du médicament qui empêche la culture de la souche.

DEFINITION DE LA RESISTANCE.

« En matière de tuberculose, on appelle résistance bactérienne le fait que le bacille de Koch se reproduit malgré une concentration du médicament qui inhibe une souche normale » (BARIETY) (11). C'est, autrement dit, la souche qui se développe en présence de la C.M.I.

Mais cette résistance bactérienne est variable et présente des degrés (37). S'il existe autant de colonies sur le milieu contenant la C.M.I. du médicament antibacillaire que sur un milieu sans médicament, la résistance est dite totale. Dans les cas contraires, certains bacilles de la souche sont inhibés, alors que d'autres ne le sont pas : la résistance est dite partielle.

Au moment de prescrire un traitement, il est donc indispensable d'avoir une connaissance précise de la proportion de germes sensibles aux différents antibiotiques dans la souche étudiée (237) : c'est le rôle de l'antibiogramme, nous y reviendrons.

En matière d'affection tuberculeuse, on distingue trois types de résistance (226) :

1) La résistance acquise, ou secondaire, la plus fréquente, rencontrée chez des sujets dont le traitement mal conduit a sélectionné les bacilles de Koch résistants.

2) La résistance d'emblée, ou primaire des bacilles (à un ou plusieurs antibiotiques) isolés chez des malades encore jamais traités et qui est la conséquence indirecte de la précédente.

3) La résistance naturelle qui concerne, non le bacille de Koch lui-même, mais des mycobactéries dites atypiques (245). Parmi celles-ci, deux espèces seulement peuvent déterminer, chez l'homme, des infections broncho-pulmonaires. Il s'agit de *mycobacterium Kansasi* qui appartient au groupe I (ou des mycobactéries photochromogènes), et des mycobactéries du groupe III, aviaire, ou de type Battey. Elles présentent une résistance naturelle aux tuberculostatiques, d'un degré variable, partielle ou totale. Les infections à

mycobactéries atypiques connaissent une répartition géographique. Elles demeurent rares en France actuellement, contrairement à la fréquence avec laquelle elles sont observées aux Etats-Unis. Dans notre pays, elles affectent surtout les sujets soumis à un empoussiérage prolongé et tout particulièrement les mineurs de charbon de la région du Nord.

Avant d'affirmer le rôle pathogène d'une mycobactérie atypique, il faudra s'assurer de l'absence constante de bacilles de Koch, lors d'examens répétés, et avoir isolé, à plusieurs reprises, des mycobactéries distinctes du bacille de Koch.

Ces mycobactéries peuvent, en effet, être trouvées en association avec le bacille de Koch, et être purement saprophytes.

Outre ces mycobactéries dites atypiques, *mycobacterium bovis* paraît présenter une résistance naturelle, au moins partielle, au P.A.S. et à l'éthionamide. Il est, cependant, sensible habituellement aux deux antibiotiques majeurs, ce qui confère aux infections qu'il détermine un pronostic favorable, à condition que le traitement soit bien adapté (114, 143). Il faut noter, toutefois, les échecs observés par VERAN chez des sujets qui n'étaient pas tous porteurs de souches résistantes (255). Quoi qu'il en soit, le bacille bovin est beaucoup plus souvent responsable chez l'homme d'adénites et de lésions cutanéomuqueuses ou génito-urinaires que de tuberculose pulmonaire. En outre, *mycobacterium bovis* ne confère habituellement aucune particularité clinique, radiologique ou anatomo-pathologique à la tuberculose pulmonaire qu'il détermine.

SIGNIFICATION CLINIQUE DE LA RESISTANCE.

Différentes par leur origine, résistance acquise et résistance primaire le sont également sur le plan de l'évolution et du pronostic, comme l'ont bien montré KREIS (172) et JANCIK (163).

1) Une résistance acquise signifie, en effet, que le traitement suivi par le malade est insuffisant à empêcher la multiplication des bacilles résistants. Ces bacilles vont donc continuer à proliférer, et quel que soit le degré de cette résistance, ils échappent à l'action du traitement. Dans ce cas, une résistance faible est tout aussi significative, sinon plus, qu'une résistance forte. « Il n'y a donc pas à se féliciter qu'une résistance soit faible en supposant qu'il se trouvera dans l'organisme un taux d'anti-microbien suffisant pour l'inhiber. » Si ce taux existait, la résistance n'aurait pu apparaître. S'il est apparu des souches résistantes à un faible degré, c'est que l'anti-microbien n'a pu empêcher de pousser même les variants faiblement résistants. « On ne peut espérer agir sur ces bacilles qu'en modifiant le traitement » (169).

Après avoir réuni un ensemble de travaux sur ces problèmes, JANCIK a pu établir qu'une résistance acquise à l'isoniazide est aussi défavorable, qu'il s'agisse de résistance basse ou élevée.

Pour la streptomycine, les faits sont à peu près identiques.

Enfin, CROFTON (100) a montré qu'une résistance acquise, faible au P.A.S., avait la même signification qu'une forte résistance, puisque 58 % contre 70 % des malades présentaient une aggravation. En outre, THOMAS et ses collaborateurs (250) ont insisté sur le fait qu'une résistance au P.A.S., même faible, empêche ce dernier d'exercer son effet protecteur sur le développement d'une résistance au médicament associé.

2) Au contraire, la résistance primaire n'est pas apparue malgré le traitement ; elle existait initialement, et son degré est entièrement indépendant de la concentration du médicament dans la lésion. Si ce degré est faible et qu'il soit possible d'obtenir une concentration lésionnelle qui lui soit supérieure, la souche résistante peut être inhibée.

Ceci nous amène à évoquer les divergences qui opposent, parfois, cliniciens et bactériologistes à propos du choix des critères de résistance et à discuter les notions de seuil de résistance biologique et clinique.

SEUIL DE LA RESISTANCE EN CLINIQUE.

Les bactériologistes admettent un certain seuil au-delà duquel la souche est considérée comme résistante à l'antibiotique étudié. Ainsi, ils estiment que les souches contenant plus de 1 % de bacilles, poussant sur des tubes imprégnés avec 0,2 gamma/ml d'I.N.H. sont anormales et isoniazido-résistantes.

Les phthisiologues, par contre, sont beaucoup moins unanimes sur le taux de résistance au-delà duquel on ne peut attendre aucune efficacité de l'antibiotique en clinique. Cela parce qu'ils ont eu l'occasion d'enregistrer des résultats favorables avec des antibiotiques auxquels les bacilles présentaient une résistance partielle supérieure au seuil de résistance bactériologique. C'est ce qui les incite à choisir comme critères de résistance des taux plus élevés que ceux que proposent les bactériologistes.

A. MEYER (199) a montré qu'une résistance à de faibles concentrations d'I.N.H. ne modifiait pratiquement pas les résultats puisque, sur 38 malades résistants à 0,1 gamma/ml d'I.N.H. et traités par I.N.H.-P.A.S., il obtint 26 bons résultats (l'un des deux échecs était expliqué par le fait qu'il s'agissait d'un foyer caséux), et chez 7 malades traités par I.N.H.-S.M.N.-P.A.S., 6 bons résultats. Par contre,

pour des taux plus élevés, le succès est plus incertain. Ainsi, pour un taux de résistance compris entre 0,2 et 0,5 gamma/ml d'I.N.H., A. MEYER observa seulement 5 guérisons sur 9 malades.

Plus récemment, BARIETY et BONNIOT (14) ont traité par l'antibiothérapie triple classique, 9 malades dont les bacilles étaient résistants à des concentrations de 0,2 à 0,5 gamma/ml d'I.N.H. et sensibles seulement à 1 gamma/ml. Or, ces 9 malades ont tous guéri et dans des délais normaux. Par conséquent, l'isoniazide est vraisemblablement intervenu dans la guérison.

C'est ce qui incite ces auteurs à penser que, du point de vue thérapeutique, les bacilles tuberculeux peuvent être classés en trois catégories :

— « Les uns normalement sensibles à l'isoniazide (aucune colonie à la concentration de 0,2 gamma/ml ou, au maximum, 1 %) ou à la streptomycine (aucune colonie à la concentration de 4 gamma/ml ou, au maximum, 1 %). »

— « D'autres bacilles ont une sensibilité diminuée. » (Plus de 1 % de colonies à 0,2 gamma/ml d'I.N.H. ou à 4 gamma/ml de streptomycine.) « Il s'agit de bacilles moins sensibles mais ne devant pas cliniquement être considérés comme résistants. »

— « D'autres souches bacillaires, enfin, sont résistantes. »

Il est intéressant de noter que, dans l'étude de BARIETY et BONNIOT, le pourcentage de bacilles résistant à l'isoniazide qui est stable de 1961 à 1965, est trois fois moindre que celui des bacilles à sensibilité diminuée. Au contraire, à l'égard de la streptomycine, la plupart des souches sont résistantes et fortement résistantes. Il n'existe qu'une seule observation de bacilles à sensibilité diminuée. Les auteurs du premier rapport du Centre d'Etudes sur la résistance primaire (86), ont fait la même constatation : pour la streptomycine, « il apparaît clairement qu'en cas de résistance primaire, le degré de résistance des souches n'est nullement moindre qu'en cas de résistance acquise. » Pour l'isoniazide, par contre, les résultats montrent que « la part des souches de résistance faible sur l'ensemble des souches isoniazido-résistantes est beaucoup plus élevée en cas de résistance primaire qu'en cas de résistance acquise. » (50 % de souches dont la résistance de base ne dépasse pas 0,2 µg/ml contre 25,7 % en cas de résistance acquise).

En résumé, il ne doit pas y avoir de distinction entre seuil de résistance bactériologique et clinique. Pour être en droit d'espérer une action quelconque d'un antibiotique auquel les bacilles résistent, il faut que le taux de résistance ne soit pas d'emblée disproportionné avec la concentration sanguine maximale possible (172). C'était le cas le plus fréquent pour les malades étudiés par

THIBIER et CANETTI (246), ce qui amenait ces auteurs à conclure que le maintien de la drogue à laquelle les bacilles résistent est inutile. Dans le cas contraire, il faut maintenir l'antibiotique par surcroît pour bénéficier de son action possible mais tenir compte de sa carence éventuelle.

Nous commencerons par l'étude de la résistance primaire, puisqu'elle concerne des sujets qui n'ont jamais été traités, éventualité que nous avons retenue en premier lieu. La résistance acquise sera envisagée au chapitre des échecs.

Résistance primaire

DEFINITION.

La résistance primaire peut se définir comme celle qui affecte des souches isolées chez des tuberculeux qui n'ont reçu aucun traitement tuberculostatique, et se montrant d'emblée résistantes (37, 158, 185, 246).

CAUSES D'ERREURS DANS L'APPRECIATION DE LA RESISTANCE PRIMAIRE.

Il ne suffit pas de découvrir des bacilles résistants chez un tuberculeux récemment dépisté pour affirmer qu'il s'agit d'une résistance primaire. Il faut, auparavant, éliminer des causes d'erreurs qui peuvent être bactériologiques ou cliniques.

1) Deux erreurs d'ordre bactériologique sont de nature à faire croire à tort à une résistance primaire.

— la première est l'ensemencement lourd qui apporte une population bacillaire tellement nombreuse qu'elle contient un nombre de mutants résistants qui paraît excessif, alors qu'il n'en est rien (37, 237). Cette erreur doit être évitée grâce à une technique précise.

— la présence de mycobactéries dites atypiques peut également en imposer pour des bacilles de Koch résistant d'emblée. Il faut y penser et recourir aux tests d'identification en cas de résistance primaire (142).

2) Erreurs cliniques.

Il va sans dire aussi qu'il faut s'assurer minutieusement de l'absence de toute thérapeutique spécifique antécédente avant d'envisager une résistance primaire (325). Ce n'est pas toujours

possible, malgré un interrogatoire sérieux. Il existe, en effet, des sujets qui ont reçu de la streptomycine ou même de l'isoniazide (ou l'un de ses dérivés) à l'occasion d'affections diverses, non tuberculeuses ; nous en reparlerons au chapitre des échecs. Ils n'ont conservé aucun souvenir de cette prescription qu'ils ont pu méconnaître, d'ailleurs, par suite du nom de la spécialité pharmaceutique. Ainsi l'unicilline qui contient de la streptomycine n'évoque que la pénicilline qui lui est associée. Ces traitements peuvent être à l'origine de fausses résistances primaires. Elles se présentent, en effet, comme des résistances « d'emblée » au cours de tuberculoses non encore traitées, et le problème thérapeutique qu'elles posent est identique à celui d'une résistance primaire. Mais ce sont en réalité des résistances acquises.

FREQUENCE.

Cette résistance primaire, rançon des traitements antibiotiques mal conduits, était prévisible et on pouvait même redouter que sa fréquence ne soit croissante (242). « Le nombre des résistances primaires commence à s'accroître fâcheusement, et le temps n'est pas loin où la virginité antibiotique ne sera plus garante du succès thérapeutique. » C'est en ces termes que notre Maître concluait une communication consacrée à l'efficacité totale de l'antibiothérapie (330).

Ce temps est actuel, et si les pourcentages paraissent assez stables, il n'en est pas moins vrai que la résistance primaire constitue un problème pour les ptisiologues.

La fréquence actuelle de la résistance primaire est difficile à apprécier avec précision, car les pourcentages varient notablement, selon les statistiques (14, 38). Les variations sont dues, tout d'abord, aux groupes sociaux étudiés. C'est ainsi que CHAVES a relevé, à New York, dans un groupe de vagabonds tuberculeux, un taux de 40 % de résistance primaire (91). CHARPIN et ses collaborateurs ont observé, à Marseille, un taux global de 31 % de résistances d'emblée chez des sujets de condition sociale modeste (le pourcentage atteignait même 46 % chez les malades les plus défavorisés socialement) (89). A l'Hôtel-Dieu de Paris, 60 % des malades atteints de résistance primaire observés par BARIETY sont sans domicile fixe ou sans travail régulier (14).

Mais les méthodes d'examen et, en particulier, les concentrations retenues comme critère de résistance, sont également responsables de divergences (84, 235, 237).

La première étude d'ensemble concernant la résistance primaire a été réalisée en 1959 par l'Union Internationale contre la Tuberculose, sous la direction de RIST et CROFTON (236). Etendue à

15 pays différents, cette enquête a montré que 6,5 % des souches s'avéraient résistantes à un antibacillaire au moins. Plus récemment, le premier rapport du Centre d'Etudes Français sur la résistance primaire du bacille de Koch (86) signale un taux de 10 % de résistance primaire à l'un des trois antibiotiques majeurs (pour 2 144 souches étudiées). Ce rapport montre également que les sujets de moins de 20 ans sont deux fois plus souvent résistants que les sujets de plus de 50 ans, et que la résistance, tant à la streptomycine qu'au P.A.S., est plus fréquente chez les sujets âgés, alors que la résistance à l'isoniazide est le fait des sujets jeunes.

Voici les taux de résistance primaire à un ou plusieurs antibiotiques observés par différents auteurs :

Etienne BERNARD (36)	: 5,1 %
BROCARD (52)	: 7,6 %
CHARPIN (89)	: 31 %
ISRAEL-ASSELAIN (157)	: 12,8 %
MARION (188)	: 6 %
MOREL et DELAUDE (209)	: 19 %
ROCHER et VIALIER (223)	: 14,7 %
THIBIER et CANETTI (248)	: 14 % (en milieu étudiants)

A la clinique de Pneumo-physiologie de Montpellier, nous avons observé, entre 1961 et 1965, 16 cas de résistance primaire sur 696 souches testées, soit un taux global de 2,3 % (185). Cette proportion peut paraître très faible. Elle s'explique, en partie, par le fait que nous n'avons retenu comme résistance primaire que les observations sur lesquelles n'existait absolument aucune suspicion de traitement antérieur. Parmi ces 16 cas, il s'agissait 12 fois de mono-résistance (9 à l'I.N.H., 2 à la streptomycine, 1 au P.A.S.) et 4 fois de pluri-résistance, (1 à I.N.H.-S.M.Y., 1 à I.N.H.-P.A.S., et 2 à I.N.H.-S.M.Y.-P.A.S.).

Ce qui importe, en réalité, c'est de savoir si la proportion de résistance primaire est croissante parmi un groupe de sujets ou une collectivité donnée. D'une manière globale, il semble qu'en France la fréquence de la résistance primaire soit stable pour le moment. Etienne BERNARD a observé des pourcentages de résistance d'emblée aux trois médications classiques à peu près identiques entre 1954 et 1964 (36). Il faut préciser, pourtant, que si l'isoniazido-résistance primaire paraît stable ou même en régression, comme l'a constaté BARIETY, il semble, d'après les études de BROCARD et de CANETTI, que la résistance primaire à la streptomycine ait tendance à croître. Pour ce qui nous concerne, nous avons observé, au cours des années 1964 et 1965, une légère augmentation des taux de

résistance primaire à l'I.N.H. et à la streptomycine, mais le nombre de nos cas est trop peu élevé pour que nous puissions en retirer un enseignement de valeur.

Par contre, dans les pays où la lutte contre la tuberculose est insuffisante, les pourcentages observés laissent redouter une fréquence accrue de la résistance primaire.

CIRCONSTANCES D'APPARITION DE LA RESISTANCE PRIMAIRE.

Les sujets dont les bacilles de Koch présentent une résistance primaire ont de tels bacilles, parce qu'ils ont été contaminés par des malades porteurs de bacilles résistants. Cette contamination se produit dans deux circonstances différentes (38) :

— chez des sujets allergiques, lors d'une surinfection par des germes résistants. Lorsqu'on a la notion d'une allergie tuberculeuse acquise à l'ère pré-antibiotique (donc par des bacilles de Koch entièrement sensibles ou d'une vaccination par le B.C.G. efficace), la découverte de bacilles de Koch résistants fait la preuve de la nature exogène de l'infection. Il s'agit, le plus souvent, comme nous allons le voir, de contamination familiale ou professionnelle.

— chez des sujets qui ont été primo-infectés au cours de ces dix dernières années, la primo-infection est passée inaperçue et, bien entendu, on a ignoré qu'elle était le fait de bacilles résistants. C'est lors d'une réinfection endogène que la présence de bacilles de Koch résistant d'emblée sera constatée.

Au cours de leur étude sur les tuberculoses à bacilles d'emblée résistants observées chez les étudiants parisiens (246), THIBIER et CANETTI ont pu apporter des précisions extrêmement intéressantes concernant la contagion et la phtisiogenèse de ces tuberculoses.

La source de la contagion a été retrouvée chez plus de la moitié des malades (11 sur 21). Il s'est agi 8 fois d'un contact familial, souvent prolongé, 2 fois d'un contact hospitalier et une fois d'un contact scolaire. Sur ces 11 contacts, 10 s'étaient produits avec des tuberculeux pulmonaires traités ou l'ayant été.

Notre Maître a eu l'occasion de rapporter une observation de ce type, également très démonstrative (316). Il s'agissait d'une contamination tuberculeuse familiale de père à fils par des bacilles résistant aux trois antibiotiques majeurs, affirmée par l'identité du taux de résistance entre contamination et contaminé. Ce véritable « marquage » des bacilles de Koch par le phénomène de résistance permet d'intéressantes études épidémiologiques (326, 337).

Pour ce qui concerne la phtisiogénèse, THIBIER et CANETTI ont pu la préciser chez la majorité des sujets ; elle apporte « la démonstration rigoureuse de réinfections exogènes en tuberculose ». En effet, 7 cas ont été consécutifs à la primo-infection, 3 cas ont été observés chez des vaccinés, mais 5 cas, (soit 1/3 des observations), sont dus à des réinfections exogènes certaines.

« Les tuberculoses à bacilles d'emblée résistants fournissent, pour la première fois dans l'histoire de la tuberculose, la preuve *directe* de la réalité des réinfections exogènes et du rôle qu'elles jouent dans l'éclosion de la phtisie » (246).

Les constatations de PUECH au Sanatorium des Etudiants de Saint-Hilaire-du-Touvet sont tout aussi significatives à cet égard (234). En effet, contrairement à ce qui est observé dans les autres disciplines d'études, la moitié des étudiants en médecine admis au Sanatorium étaient porteurs d'une tuberculose à bacilles résistants, et sur 9 étudiants correspondant à cette éventualité, 4 étaient, au moment de la maladie, internes ou externes des hôpitaux.

ASPECT CLINIQUE DES TUBERCULOSES AVEC RESISTANCE PRIMAIRE.

Les bacilles de Koch résistant d'emblée ne confèrent aucune particularité clinique ou radiologique aux lésions tuberculeuses qu'ils provoquent. Les primo-infections sont, pour la plupart, aussi latentes que celles à bacilles sensibles. Quant aux tuberculoses tertiaires, elles revêtent une symptomatologie habituelle (29, 226, 246).

CHAPITRE IV

Conduite du Traitement

I — BILAN INITIAL

Avant d'instituer le traitement, ou tout au moins à son début, il est indispensable de connaître de façon précise :

1) La date et le mode de début (aigu ou chronique) de la tuberculose.

2) Les antécédents du sujet, surtout dans le domaine pneumologique, car il est quelquefois difficile de faire révéler par le malade une pleurésie, un épisode tuberculeux pulmonaire antérieur et son traitement.

3) Les tares et intoxications associées, grâce à un examen clinique complet et un bilan humoral des fonctionnements hépatique et rénal.

Un bilan initial est ensuite réalisé :

Il doit comporter :

a) **des investigations bactériologiques** qui sont actuellement indispensables.

— nous avons vu l'importance de la recherche des bacilles de Koch et les différentes méthodes utilisées.

— le deuxième temps est constitué par la mise en culture de ces bacilles, qui s'impose absolument pour la réalisation de l'antibiogramme. Mais il faut, avant d'ensemencer les bacilles, éliminer la flore associée par homogénéisation (224, 235). Dans la pratique courante, la caractérisation du bacille isolé n'est pas indispensable.

— L'antibiogramme, c'est-à-dire la mesure de la sensibilité des bacilles aux antituberculeux, doit être un examen systématique lors de la première atteinte et, bien entendu, en cas d'échec ou de rechute. Il faut savoir le demander en temps utile, c'est-à-dire, au tout début du traitement et non au bout de deux ou trois mois, lorsqu'on a quelque raison de soupçonner une résistance.

Il faut surtout disposer d'un bon antibiogramme.

Comme le souligne RIST, la question posée au bactériologiste n'est pas : « Y a-t-il des bacilles résistants à l'I.N.H., parmi les bacilles de Mr. X ? » car il en existe toujours quelques-uns, et un second médicament en viendra à bout. La question est, en réalité, la suivante : « la proportion de bacilles résistants à l'I.N.H. a-t-elle augmenté chez Mr. X... à tel point que la présence d'un second médicament n'assure plus leur disparition ? » (237).

Ce qui veut dire que pour interpréter correctement l'antibiogramme, il faut connaître non seulement la concentration minimale inhibitrice d'un antibiotique vis-à-vis d'une population bactérienne, mais aussi le pourcentage des bacilles capables de pousser en présence de cette concentration. Il est donc nécessaire de compter le nombre de colonies apparues dans le tube avec antibiotique et dans le tube témoin (37, 237, 249, 86, 168, 169, 171).

La teneur de la souche en bacilles résistants est facile à déterminer, puisque, pour une concentration d'antibiotique donnée, elle est égale au rapport :

$$\frac{\text{nombre de colonies sur le tube avec antibiotique}}{\text{nombre de colonies sur le tube témoin}}$$

Nous avons énoncé, à propos de la résistance primaire, les deux causes d'erreur susceptibles de faire croire à tort à une résistance et qui doivent être évitées : l'ensemencement lourd et la méconnaissance de mycobactéries dites atypiques.

A la clinique de Pneumo-phthisiologie, nous utilisons les milieux de l'Institut Pasteur imprégnés d'antibiotiques en surface, selon la méthode de COLETSOS (185).

Les échelles de concentrations réalisées, exprimées en gamma (γ) par cm^2 , sont les suivantes :

Pour l'I.N.H. : 0,1 γ , 0,2 γ , 0,5 γ , 1 γ

Pour la S.M.Y. : 1, γ , 5 γ , 10 γ , 20 γ , 50 γ

Pour le P.A.S. : 0,1 γ , 0,2 γ , 0,5 γ , 1 γ , 2 γ , 5 γ

Nous adoptons les seuils de résistance suivants :

Pour l'I.N.H. : 0,2 γ par cm^2

Pour la S.M.Y. : 5 γ par cm^2

Pour le P.A.S. : 0,5 γ par cm^2

b) **Un bilan radiographique initial** synthétique et analytique de bonne qualité. Il constituera l'élément de référence essentiel pour surveiller l'évolution sous antibiothérapie. Il faut analyser avec soin le siège, la forme anatomo-radiologique et l'étendue des lésions initiales. Pour notre part, nous nous efforçons, en particulier, de préciser la topographie et le nombre des lésions cavitaires, afin d'être à même de récuser éventuellement la nature cavitaire de certaines images observées au cours ou à la fin du traitement et qui ne sont que des images de contraste. Sans la confrontation avec les documents initiaux analysés avec soin, la discrimination serait quelquefois très difficile.

c) **L'exploration fonctionnelle respiratoire** doit être réalisée dès que l'état du malade le permet. Il s'agit de déceler une insuffisance respiratoire latente et également de disposer d'un document qui permettra d'apprécier les séquelles fonctionnelles en fin de traitement.

d) Avant l'emploi de la streptomycine, il est habituel de pratiquer **un examen audio-vestibulaire** dont les résultats pourront être confrontés aux contrôles ultérieurs.

e) Si des troubles du comportement sont décelés, une consultation du psychologue ou du psychiatre peut être nécessaire pour prévenir et traiter des troubles plus graves que pourrait engendrer le traitement.

f) Dans tous les cas, il est indispensable au début de la cure antibiotique que le **médecin prenne contact avec le tuberculeux** pour le mettre au courant de sa maladie, lui expliquer la nécessité de sa coopération au cours du traitement qui sera long, quelquefois difficile à supporter, mais qui peut lui garantir la guérison.

II — CHOIX DES ANTIBIOTIQUES ET MODALITES DE LEUR ADMINISTRATION

Nous envisagerons uniquement ici le cas de la tuberculose commune de l'adulte, non traitée antérieurement. Le choix des médications pour les sujets déjà traités peut poser des problèmes particuliers et sera envisagé ultérieurement.

Puisque des tuberculeux qui n'ont jamais été traités peuvent être porteurs de bacilles de Koch résistants, une mesure s'impose, nous l'avons vu, c'est la pratique d'un antibiogramme avant la prescription de tout traitement. Mais cela ne signifie pas qu'il faut en attendre le résultat pour prescrire, car la réponse n'est connue qu'après un délai de 3 à 10 semaines. En pratique, par conséquent, il s'agit de mettre en œuvre un traitement qui « couvre » la phase initiale avec le minimum de danger de résistance et qui sera remanié par la suite, si besoin est (320).

1) Combien d'antibiotiques faut-il prescrire ?

En considérant surtout les risques de toxicité des antibiotiques, on s'est demandé si la meilleure formule thérapeutique était l'association de deux ou de trois antibiotiques. Ainsi, TUCKER posait-il la question : « Est-ce que l'addition d'un troisième médicament antituberculeux au meilleur mode de traitement double dont on dispose, apporte un avantage thérapeutique quelconque ? » (251).

Dès 1954, GERNEZ-RIEUX et ses collaborateurs avaient montré de façon très nette la supériorité de l'association triple (138). Ultérieurement, une enquête entreprise par la « Veterans Administration » des Etats-Unis a comparé les résultats obtenus chez trois groupes de malades traités les uns par I.N.H.-P.A.S., les autres par I.N.H.-S.M.Y. et les derniers, enfin, par l'association des trois. Ces résultats ne montraient pas de supériorité apparente de l'association triple par rapport à la formule binaire (183).

En fait, une étude similaire du « Medical Research Council » a infirmé cette notion et fait apparaître, au contraire, une efficacité plus grande du traitement triple (51). C'est à ce dernier que vont les préférences de BROUET (71), CROFTON (103) et Fox (123), ne serait-ce que pour la phase initiale du traitement où on ignore tout d'une résistance primaire éventuelle à l'un des antibiotiques prescrits.

C'est également à cause d'une résistance primaire éventuelle que HORNE préconise le traitement systématique par les trois antibiotiques classiques en attendant le résultat des tests de sensibilité (152). En effet, dans l'enquête déjà signalée, effectuée en

Grande-Bretagne, 6 sur 7 des malades porteurs d'une résistance primaire avaient des bacilles tuberculeux résistant à un seul antibiotique.

Nous adoptons, nous-mêmes, l'association triple qui garantit une efficacité optimale sans majorer le risque de toxicité, puisqu'elle nous permet, au contraire, d'administrer la streptomycine intermittente, l'isoniazide étant protégé par le P.A.S.

2) Quels antibiotiques choisir ?

Pour notre part, nous allons le voir, ce choix est fort simple. Il faut auparavant répondre à une question de plus en plus souvent posée : « Les médicaments de relais ont-ils leur place dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire ? »

Dans une étude récente, KREIS répond à cette question (173). Il rappelle d'emblée que les trois antibiotiques majeurs, prescrits dans les conditions que nous définirons plus loin, ne connaissent pas l'échec. A priori, il faut donc s'attacher à ne pas modifier une formule thérapeutique qui est tout aussi satisfaisante. Voici, selon KREIS, les circonstances dans lesquelles le recours aux antibiotiques de relais s'impose d'emblée. Il s'agit d'indications *accidentelles* (liées à la mauvaise tolérance d'un médicament), *préférentielles* (lésions considérées a priori comme « rebelles »), *systématiques* (en cas de résistance primaire) et enfin *de nécessité* (raisons matérielles).

De même, AMSLER préconise dans les « formes graves » l'adjonction d'emblée d'un antibiotique de relais (2) : « A tuberculose intense, traitement d'attaque intense. »

Nous verrons, ultérieurement, ce qu'il y a lieu de penser des formes graves ou rebelles de tuberculose pulmonaire. Disons, simplement, que mises à part de rares éventualités que nous préciserons, il n'est pas de tuberculose dont le traitement classique ne puisse venir à bout. Il est assez rare, également, que se manifeste d'emblée une intolérance à l'un des trois « grands » qui interdise son utilisation.

Nous pensons, donc, pour notre part, que la valeur indéniable des antibiotiques de relais n'est pas suffisante pour modifier notre attitude habituelle dans le traitement initial de la tuberculose pulmonaire commune, qui demeure l'antibiothérapie triple classique, dont l'I.N.H. (344).

Notre opinion nous paraît partagée par Etienne BERNARD : « L'association triple est un excellent régime chimiothérapique chez les tuberculeux traités pour la première fois et avant que l'on ne connaisse l'antibiogramme » (38).

Cette formule comporte, en effet, très peu de risques de laisser l'un des antibiotiques à découvert (320). Le risque n'existe qu'en cas de résistance primaire à deux des trois antibiotiques utilisés. « Mais la bi-résistance primaire étant assez exceptionnelle, un traitement triple a fort peu de risques d'être bactériologiquement inefficace » (ISRAEL-ASSELAIN) (158). Voici également l'avis de RIST et CROFTON : « La résistance d'emblée à deux ou trois médicaments est encore très rare. Il est donc raisonnable de commencer le traitement par l'association des trois médicaments classiques S.M.Y., P.A.S. et I.N.H. » (236).

En outre, même dans le cas de bi-résistance primaire, ce ne sont pas les mêmes fractions de populations microbiennes qui résistent à la fois à deux antibiotiques. Par conséquent, le recours systématique d'emblée aux antibiotiques de relais dans la crainte d'une résistance primaire ne nous paraît pas justifié.

Par contre, la résistance primaire au P.A.S. peut créer un danger plus précis, lorsque la streptomycine n'est administrée que tous les deux jours. L'I.N.H. est ainsi à découvert un jour sur deux, ce qui ne manquera pas d'engendrer une résistance à cet antibiotique. Heureusement, cette éventualité est très rare (un seul cas dans notre statistique). Quant à la résistance primaire aux trois « grands », on ne peut pas dire qu'elle comporte un risque thérapeutique, puisqu'elle équivaut à l'absence de traitement.

En évitant de prescrire d'emblée les antibiotiques de relais, nous les réservons intacts pour l'éventualité d'une résistance, primaire ou acquise. On peut objecter que la prescription initiale des médications les plus puissantes garantit une guérison rapide qui rend inutile le recours à un relais. Les faits démontrent qu'il n'en est rien, aussi vaut-il mieux conserver des cartes dans son jeu qu'abattre d'emblée tous ses atouts.



3) Doses et modalités d'administration,

Voici pour notre part, comment nous procédons :

1) L'isoniazide est prescrit à la dose moyenne de 8 mg/kg. On en injecte 250 mg en perfusion intraveineuse et la dose complémentaire est administrée par voie digestive, quelques heures plus tard, afin de « couvrir » la durée du nyctémère.

2) La streptomycine : 1 g en injection intramusculaire 3 fois par semaine. Nous ne pratiquons pas l'administration quotidienne de streptomycine, car les lésions labyrinthiques surviennent par sommation des doses, en général, au-delà de 300 g au total. Il y a donc intérêt à fractionner l'administration de ce médicament pour l'étaler, le plus possible, dans le temps avant de parvenir à la dose toxique.

Il semble, d'ailleurs, d'après une double enquête effectuée sous les auspices de la « Veterans Administration » des Etats-Unis et du « British Medical Research Council » que les résultats obtenus par l'administration de streptomycine quotidienne (associée à un autre antibiotique) soient à peu près identiques sur le plan de l'efficacité à ceux de la streptomycine intermittente (51).

Voici, également, l'avis de CROFTON sur ce point (105) : « Notre expérience nous donne à penser que l'on peut, en toute sécurité, n'administrer la streptomycine que trois fois par semaine dans les cas où l'on a recours à l'administration journalière de P.A.S. et d'I.N.H... Par contre, l'administration intermittente de streptomycine associée à l'administration quotidienne d'I.N.H. constitue une grave erreur thérapeutique. » Nous sommes tout à fait de cet avis et si, pour une raison quelconque, nous sommes amenés à prescrire une formule binaire I.N.H.-streptomycine, cette dernière est administrée quotidiennement.

3) L'acide para-amino-salicylique est administré en perfusion intraveineuse quotidienne (15 g par jour). La perfusion sert de véhicule à l'I.N.H. et constitue (à condition qu'elle passe bien dans la veine et non dans l'urinal ou le lavabo !) une garantie plus grande que la voie buccale.

Dans notre pratique, la prescription thérapeutique reste semblable à elle-même, sans modification, d'un bout à l'autre du traitement. Nous préférons ne pas modifier le traitement, sauf en cas de force majeure, bien entendu.

On préconise, habituellement, une autre technique (9, 46, 131, 155, 193) selon laquelle la cure est divisée en trois périodes :

— traitement d'attaque qui comprend P.A.S. intraveineux, I.N.H. et streptomycine quotidiens, et qui dure trois mois.

— traitement d'entretien avec P.A.S. buccal, I.N.H. quotidien, streptomycine intermittente.

— traitement de consolidation enfin, ou chimioprophylaxie de la rechute après le 12^e mois, qui est constitué par l'I.N.H. seul.

Notre Maître ne partage pas cette conception (311, 320). Nous dirons plus loin ce qu'il y a lieu de penser du traitement de consolidation. Pour ce qui concerne le traitement d'attaque, nous avons vu que la streptomycine quotidienne n'est pas du tout indispensable et qu'il vaut mieux la réserver à l'éventualité d'une intolérance au P.A.S. « Dans le traitement d'entretien, pourquoi renoncer au P.A.S. intraveineux s'il est bien supporté ? On avait ainsi la certitude qu'il était absorbé avec une efficacité meilleure. Enfin, la notion même de traitement d'entretien est dangereuse, car elle laisse croire

qu'après trois mois de traitement, la partie est gagnée, ce qui expose à un relâchement de la cure antibiotique et à la cessation de la cure de repos en établissement, remplacée par la cure ambulatoire » (339).

C'est pour ces raisons que, sauf en cas d'intolérance marquée ou d'une résistance, nous maintenons la même formule thérapeutique pendant toute la durée de la cure.

III — REGLES DU TRAITEMENT

« On s'est plu à les multiplier à l'envi : Certaines d'entre elles qui sont accessoires et d'autres qui sont contestables, quand elles ne sont pas erronées, font cortège dans une longue énumération aux règles fondamentales dont la primauté n'apparaît plus alors avec une suffisante évidence. »

On peut considérer qu'il existe seulement quatre règles essentielles qui suffisent à assurer le triomphe de l'antibiothérapie, si elles sont respectées :

1) La première est l'association des agents antibiotiques.

C'est la règle fondamentale et nous verrons que sa non-observation constitue l'erreur thérapeutique la plus grave, responsable du plus grand nombre d'échecs (301). Elle est indispensable pour empêcher ou au moins retarder l'installation de la résistance des bacilles de Koch aux antibiotiques, puisque les germes résistant à une médication sont détruits par l'autre, et inversement.

Encore faut-il que cette association soit effective. Ainsi, dans une formule binaire comportant I.N.H. et streptomycine 3 fois par semaine, l'isoniazide est à « découvert » 4 jours sur 7. En pareille circonstance, il faut que l'injection de streptomycine devienne quotidienne (335). Des situations identiques sont réalisées, lorsque, du fait du malade ou du médecin, l'administration d'un antibiotique est suspendue, rompant ainsi l'association médicamenteuse. Or, dans la débauche thérapeutique, c'est bien l'I.N.H. qui est toujours le plus galvaudé (320). « Mieux vaut ne pas traiter que traiter de façon défectueuse » (311). Que de fois, en présence d'un échec inexplicable, à l'issue d'un traitement qui a les apparences de l'orthodoxie, on apprend, en interrogeant le sujet, que « de temps en temps » tel ou tel médicament n'a pas été pris !...

Il faut, également, que cette association soit réelle et efficace.

Ce qui signifie que, lorsqu'un des antibiotiques prescrits a perdu toute activité sur des bacilles qui lui résistent, il ne joue aucun rôle protecteur à l'égard des autres. C'est dire l'importance de l'antibiogramme avant la prescription (35, 336).

2) Continuité du traitement.

Pourquoi le traitement ne doit-il pas être interrompu ? Parce que dans ce cas, le milieu intérieur ne contient plus les concentrations bactéricides ou bactériostatiques d'antibiotiques, et les résistances ne vont pas tarder à se manifester, favorisées par la pullulation microbienne (37). Ce ne sont pourtant pas les occasions qui manquent de suspendre le traitement. En effet, le malade rassuré dès qu'il a recouvré un bon état général se lasse rapidement des antibiotiques qui lui paraissent superflus. Ses problèmes personnels et familiaux, l'inactivité prolongée, et les difficultés d'adaptation constituent autant de sollicitations à interrompre.

Deux fautes sont souvent commises contre cette règle de la continuité du traitement qui sont très préjudiciables pour le pronostic.

La première correspond à une méthode de traitement assez incohérente qui consiste à interrompre l'antibiothérapie, dès la disparition des bacilles de Koch de l'expectoration, et à le reprendre lorsque les bacilles réapparaissent, ce qui ne tarde guère à se produire. « Cette méthode thérapeutique qui, à l'égard des bacilles de Koch, utilise les antibiotiques comme on se sert de vaporisations de Fly-tox contre certains insectes, accorde au critère bactériologique un crédit qu'il ne mérite plus, précisément depuis l'emploi des antibiotiques » (311, 339). D'autres thérapeutes interrompent le traitement à intervalles réguliers pour « laisser reposer le malade ». C'est une attitude également condamnable ».

Il existe une autre infraction à la règle de la continuité ou plutôt à la continuité de la formule thérapeutique. Elle consiste à modifier de façon répétée et sans raison impérative la prescription antibiotique initialement établie. Tous les antibiotiques sont ainsi successivement utilisés sans bénéfice pour l'évolution, bien au contraire, puisqu'une résistance secondaire va se développer (76). C'est ce que J. VIDAL appelle le « vagabondage thérapeutique », aux plus funestes effets (332). Il est à ce point soucieux de la continuité de la cure que, lorsqu'il reçoit un malade en cours de traitement, la thérapeutique est poursuivie (à condition, bien entendu, qu'elle soit orthodoxe), tant que la preuve n'est pas faite, soit de la guérison, soit d'une erreur de diagnostic. C'est, dans le même souci de continuité, qu'il a pour règle de poursuivre, jusqu'à la guérison, le traitement de l'une de ces formes de tuberculose pour laquelle il n'aurait pas porté, personnellement, d'indication thérapeutique (320).

3) Durée suffisante du traitement.

Au début de l'emploi des antibiotiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, la durée de la cure était manifestement trop courte. Il est probable qu'on s'était laissé abuser par l'effet presque miraculeux de ces thérapeutiques nouvelles sur les formes les plus graves et, jusque-là, implacables de la maladie. On se fiait, pour l'interrompre, aux superficielles apparences d'une amélioration.

Afin de réagir contre une telle légèreté, on a édicté la nécessité d'une durée systématiquement prolongée. Dès lors, la durée du traitement n'a pas cessé de s'accroître (308).

Beaucoup d'auteurs, pour démontrer qu'il y avait avantage à prolonger l'antibiothérapie, ont comparé le pourcentage des rechutes à la durée du traitement, et, statistiques à l'appui, ont constaté qu'il y avait d'autant moins de rechutes que le traitement avait été plus long (40, 131, 227, 242). D'où la tendance actuelle à fixer une durée de traitement standard, identique pour tous les malades, de l'ordre de 18 mois à 2 ans (9, 46, 94, 155, 193, 242). Ce faisant, on dépasse, certainement, la mesure dans bien des cas.

En effet, « lorsqu'un malade arrive dans un service de phtisiologie, quelle que soit la forme de tuberculose pulmonaire dont il est atteint, on le prévient, au risque de le plonger dans le découragement, que le traitement durera au moins 18 mois ou 2 ans et on tient effectivement parole, alors qu'en réalité la guérison survient dans des délais très différents d'un cas à l'autre et pouvant varier du simple au décuple. Pourquoi donc imposer à tous la durée la plus prolongée ? » (339).

« Pour éviter le reproche qu'on encourait, naguère, de traiter insuffisamment la tuberculose, faut-il tomber dans le travers de la traiter aujourd'hui parfois, avec excès ? Faut-il prolonger inutilement le traitement au lieu de faire l'effort de saisir le moment de la guérison ? » On répliquera qu'il n'y a aucun inconvénient à dépasser la mesure, alors qu'il est dangereux de ne pas l'atteindre ; qu'il n'est pas facile de fixer, avec précision, la date de la guérison et que, dans ces conditions, mieux vaut traiter longtemps afin d'être sûr d'y être parvenu (26).

« C'est négliger que la poursuite abusive du traitement entraîne des frais inutiles et maintient le sujet dans la conviction déprimante qu'il n'est pas guéri. C'est, surtout, abdiquer la véritable vocation médicale qui est de rechercher, sans cesse, les meilleurs moyens de guérison, c'est-à-dire ceux qui sont les mieux adaptés à chaque cas » (308).

En réalité, « la durée de l'antibiothérapie est suffisante dès le moment où elle aboutit à la guérison » (320). Elle est donc fonction de l'évolution de la maladie, qui varie elle-même considérablement

d'un cas à l'autre. Par conséquent, la durée du traitement ne peut être fixée à l'avance et uniformément pour tous les malades, mais doit être déterminée empiriquement, et pour chacun d'entre eux, d'après les critères de guérison que nous définirons. Elle est calculée non pas à priori, au début de la cure, mais après l'arrêt du traitement, lorsqu'on a pu vérifier que l'image cicatricielle ne se modifiait plus. On peut constater ainsi que la durée de la cure varie considérablement d'un cas à l'autre (338).

En résumé, « pas de traitement standard mais sur mesure ».

4) La cure de repos, autant que possible sanatoriale, est indispensable pour obtenir la plénitude d'effet du traitement (312).

On pourrait préciser « indispensable même actuellement », car on a tendance à la négliger de plus en plus. En sa faveur, nous donnerons un seul argument très probant : dans toutes les études effectuées à la clinique Pneumo-phthisiologique, les résultats thérapeutiques obtenus avec la même prescription médicamenteuse ont toujours été meilleurs au sanatorium que dans le service hospitalier (296, 330).

Dans une récente étude, E. BERNARD et ISRAEL envisagent les moyens qui permettraient de « personnaliser » la durée de la cure hospitalo-sanatoriale et de l'éviction sociale, afin de ne pas l'identifier à la durée du traitement (qui est, selon eux, voisine de 18 mois à deux ans) (41).

A condition que certains critères sociaux, professionnels et psychologiques créent un contexte favorable, ces auteurs estiment que le critère bactériologique est l'élément sur lequel peut être fondée la décision d'arrêt de la cure en établissement de soins. Comme 80 % des tuberculeux traités pour la première fois sont négativés au bout de trois mois de traitement, et que le résultat de la culture est connu deux mois plus tard, « on peut considérer qu'après cinq mois, il existe un lot important de malades pour lesquels on peut discuter la cessation du traitement en milieu hospitalo-sanatorial... ».

Evidemment, ceci demeure une proposition qu'aucune étude d'ensemble ne permet d'apprécier. On ne peut estimer, en particulier, quel est le nombre de sujets qui pourraient bénéficier de cette modalité thérapeutique sans s'exposer à compromettre leur guérison amorcée. Il nous semble, cependant, que peu de tuberculeux auraient assez de sagesse pour ne pas assimiler la disparition des bacilles de leur expectoration à un état voisin de la guérison, et poursuivre le traitement à domicile avec autant de rigueur qu'en établissement de soins.

IV — SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Nous n'aurons en vue, dans ce chapitre, que la surveillance d'une tuberculose pulmonaire commune traitée pour la première fois par des antibiotiques. Le cas des tuberculoses résistantes et celui des rechutes, qui pose des problèmes particuliers, sera étudié séparément.

Nous nous contenterons de rappeler que trois conditions préalables sont indispensables à cette surveillance :

— une culture des bacilles de Koch permettant un bon antibiogramme.

— un bilan radiographique initial qui constituera l'élément de référence.

— un contact étroit entre le phtisiologue et le malade tout au long de la durée du traitement (75).

Il va sans dire que la surveillance du médecin s'exerce sur deux fronts. Elle consiste à s'assurer de l'efficacité du traitement et à prévenir ou déceler les complications secondaires des médicaments antituberculeux.

A. — Surveillance de l'efficacité du traitement.

Celle-ci se juge en fonction :

a) de l'évolution des symptômes fonctionnels et généraux.

La disparition de la fièvre, le retour de l'appétit, la prise de poids et la normalisation de la vitesse de sédimentation globulaire constituent des repères tout à fait valables. Mais, en réalité, les deux éléments d'appréciation essentiels sont bactériologique et radiologique.

b) de l'évolution bactériologique.

Souvent très abondants, au début sur les lames jusqu'à être incomptables, les bacilles de Koch se raréfient progressivement sous l'effet du traitement. On n'en trouve plus que 8 à 10 par champ, puis ils deviennent très rares et, enfin, disparaissent. Il faut souligner qu'on ne saurait fonder sur la vitesse de disparition des bacilles, ni un pronostic, ni une prévision de durée du traitement (306, 335).

En pratique, voici comment nous procédons : un examen bactériologique de l'expectoration est effectué tous les mois. Nous nous contentons, pour notre part, d'un examen direct, mais certains pra-

tiquent la mise en culture systématique de l'expectoration au cours de chacun de ces contrôles. Ainsi, BROUET (75) répète les cultures mensuelles jusqu'à trois examens négatifs consécutifs.

Lorsque tout se déroule normalement, nous avons constaté que l'expectoration cesse d'être bacillifère en moyenne dans les deux mois qui suivent l'institution du traitement (338).

Les pourcentages donnés par les différents auteurs à ce sujet sont assez semblables. Dès 1954, E. BERNARD rapportait le taux de 74 % de négativation au 3^e mois et BROUET celui de 70 %. Dans leur récente étude, E. BERNARD et ISRAEL constatent que la négativation de l'expectoration est obtenue, en moyenne, dans 80 % des cas, après trois mois de traitement (41).

Au bout de 6 à 8 semaines de traitement, parvient la réponse de l'antibiogramme.

1) En règle, elle confirme la sensibilité des bacilles aux trois antibiotiques administrés.

2) Dans un petit nombre de cas, cependant, l'antibiogramme indique une résistance primaire à l'un (rarement, plusieurs) des antibiotiques prescrits.

Ce n'est donc qu'à postériori, après quelques semaines de traitement, que la révélation de cette résistance primaire est de nature à poser un problème thérapeutique.



Quelle est la conduite à tenir, en cas de résistance primaire, et comment remanier le traitement initial ?

Cela dépend, évidemment, de la nature de la résistance primaire et de son degré (37, 38, 158, 171, 237, 246, 249).

Avant d'envisager les diverses éventualités, il faut souligner les deux notions suivantes :

1) Malgré tout le sérieux des techniques, l'empirisme contredit parfois les données de l'antibiogramme (235, 325). Cela tient à ce qu'il y a des degrés dans la résistance primaire. C'est la raison pour laquelle, en cas de résistance primaire à l'I.N.H., nous avons l'habitude de prescrire, malgré tout, cet antibiotique, mais à doses supérieures à la normale, et, par surcroît, pour éviter le développement d'une résistance des bacilles aux autres antibiotiques administrés.

2) Par suite de sa primauté indiscutable, la situation est toujours très précaire, lorsque l'isoniazide est défaillant (335). Une observation récente nous en a donné la preuve : (C.D.P. n° 3865). Il s'agissait d'un cas de résistance primaire totale à l'isoniazide. Le traitement médical, malgré l'adjonction de drogues de relais, n'a pu parvenir à la guérison. Devant l'échec constitué par l'augmentation de volume d'une image cavitaire, nous avons dû recourir au pneumothorax.

En pratique, voici quelle est notre attitude : (185).

1) *Mono-résistance.*

S'il s'agit d'une résistance à l'I.N.H., streptomycine et P.A.S. sont administrés tous les jours, et associés à un antibiotique de relais.

S'il s'agit d'une résistance à la streptomycine, l'I.N.H. et le P.A.S. sont administrés quotidiennement et constituent une bonne formule binaire.

S'il s'agit d'une résistance au P.A.S., l'administration de la streptomycine deviendra quotidienne.

2) *Poly-résistance.*

L'éventualité la plus favorable est une résistance à streptomycine et P.A.S. Dans ce cas, l'association de l'I.N.H. à deux antibiotiques de relais permet un bon pronostic.

Au contraire, la résistance à l'I.N.H.-streptomycine ou la triple résistance primaire représentent une situation très défavorable.

c) de l'évolution radiologique.

La surveillance radiologique est essentielle et doit être très attentive, puisqu'elle représente le seul élément de contrôle, lorsque les signes cliniques initiaux et les bacilles de Koch ont disparu. Elle ne consiste pas à multiplier de façon plus ou moins désordonnée les examens radiographiques, mais obéit à des impératifs précis.

Après la mise en route du traitement, on ne saurait attendre de résultat sensible dès les premiers mois. Aussi, n'est-il pas nécessaire de réaliser le premier contrôle tomographique avant le 3^e ou 4^e mois, sauf si une évolution anormale se manifestait.

Pour ce qui nous concerne, nous attendons la négativité de deux examens bactériologiques mensuels pour fixer la date du premier bilan radiographique. Par la suite, le rythme des examens tomographiques est établi en fonction de la rapidité de régression lésionnelle. Nous observons des délais moyens de 2 à 3 mois.

Deux notions pratiques essentielles doivent être soulignées :

1) Pour apprécier correctement l'évolution lésionnelle, il faut étudier les tomographies les plus récentes en les comparant à celles de la série précédente. A la clinique de Pneumo-phtisiologie, a été adoptée la formule de la double interprétation : un premier médecin interprète seulement les radiographies les plus récentes, de façon à être le plus objectif possible ; le second compare les deux séries de clichés en fonction de cette interprétation et apprécie le changement survenu.

2) Il est indispensable de consigner par écrit, les constatations (régression ou stagnation, fermeture cavitaire) faites à propos de chaque examen, afin de conserver des repères précis et d'éviter tout errement dans l'interprétation radiographique ultérieure.



Sous traitement antibiotique, les anomalies radiologiques régressent à un rythme qui varie, évidemment, suivant les lésions, mais aussi, pour un même malade, d'un examen à l'autre. A côté de phases où l'amélioration est très sensible, rapide (au cours des premiers mois du traitement), il en est d'autres où elle marque un temps d'arrêt.

On constate donc, quelquefois, une certaine intermittence dans l'action thérapeutique. Mais par la suite, lorsque le traitement a conservé toute son efficacité, la régression reprend et se confirme au cours des contrôles ultérieurs.

Lorsque les lésions, non seulement ne régressent plus, mais s'aggravent, on pense aussitôt à un échec et on s'apprête à modifier la formule thérapeutique. Il s'agira, en effet, le plus souvent d'un échec. Mais avant de conclure à cette éventualité, il faut s'assurer par la poursuite du même traitement qu'il ne s'agit pas seulement d'apparences d'échecs. Nous avons eu, en effet, l'occasion de rapporter plusieurs observations caractérisées par l'apparition de modifications radiologiques de nature à évoquer l'échec au cours d'un traitement antibiotique qui, jusqu'alors, avait manifesté son efficacité (350).

Il s'agissait, soit de la réapparition d'une caverne de même topographie que la caverne initiale disparue, soit de l'apparition de macronodules ou d'infiltrats dans un parenchyme antérieurement indemne, soit enfin de l'apparition d'une image cavitaire au lieu et place d'un nodule.

Comme nous n'avions aucune raison de douter de l'efficacité du traitement, engagé dans une conjoncture favorable ou qui avait fait ses preuves, rien ne fut modifié dans la formule thérapeutique. La régression lésionnelle reprit par la suite, et se poursuivit jusqu'à

la guérison, obtenue avec le même traitement. Dans ces cas, l'aggravation observée ne correspondait donc pas à un échec véritable.

Il faut envisager, à ce propos, un problème particulier de la surveillance radiologique ; c'est celui qui est posé par *l'apparition d'une image cavitaires au cours du traitement*.

Nous avons l'habitude de distinguer, dans ce cas, trois éventualités :

— La première correspond aux « fausses images cavitaires », ainsi dénommées parce qu'elles ne préexistaient pas et qu'elles apparaissent au cours d'un traitement antibiotique dont l'efficacité est évidente. Il ne s'agit, dans ce cas, que d'images de contraste dont la nature cavitaires peut être récusée grâce à l'examen attentif et comparatif avec les clichés initiaux. En ce domaine, notre Maître emploie l'aphorisme suivant : « Ce qui n'existait pas n'est pas. »

— Dans certains cas, la caverne préexistait mais n'était pas visible au sein d'une opacité qui la masquait ; elle n'apparaît qu'à la faveur du nettoyage de cette opacité.

— Enfin, l'apparition d'une image cavitaires peut traduire un échec du traitement antibiotique ou, plus rarement, un faux échec.

L'effacement des lésions cavitaires se réalise dans un délai qui varie de 1 à 37 mois, mais, en moyenne, dans les 6 premiers mois du traitement. Tant qu'il ne s'est pas produit, il est difficile de se prononcer. Nous constatons que le traitement se prolonge après la disparition des lésions cavitaires, pendant beaucoup plus de temps qu'il n'en a fallu pour l'obtenir (330).

B. — Surveillance de la tolérance du traitement et de ses effets secondaires éventuels.

Le bilan clinique et biologique du départ dont nous avons parlé constitue le repère essentiel de cette surveillance. Il faut déceler précocement l'apparition des effets secondaires de la chimiothérapie antituberculeuse, car ils peuvent entraver la bonne marche du traitement ou imposer son interruption (75).

Différents facteurs interviennent dans le déterminisme de ces accidents (BROUET) :

— La toxicité propre de chaque médicament qui ne permet pas de l'utiliser au-delà d'une posologie maximale. Peut-être aussi extériorise-t-elle un trouble métabolique latent ?

— La dose, qui doit assurer une concentration suffisante pour exercer une action bactériostatique. Mais « on ne devra jamais perdre de vue que ces médicaments agissent parfaitement, dans

l'immense majorité des cas, à des doses ne déterminant pas de complications, et qu'il n'y a pas lieu, sauf cas particulier, de courir le risque des accidents thérapeutiques » (77).

— Les associations de médicaments qui surajoutent leurs effets secondaires et semblent les potentialiser.

— La tolérance individuelle qui est très inégale, amoindrie, certes, par des tares préexistantes, mais au sujet de laquelle bien des inconnues persistent.

A peu près tous les antibiotiques administrés sont susceptibles, avec une fréquence plus ou moins grande, d'engendrer des accidents secondaires et il est, parfois, difficile de préciser quel est celui qu'il faut incriminer. Il faut, souvent, procéder par élimination en veillant à éviter le développement d'une résistance.

De même que la nature des accidents observés est très variable, leur gravité l'est tout autant, puisqu'elle va des accidents mineurs et bénins au grand choc anaphylactique mortel.

Il faut souligner (189, 231) que la plupart de ces accidents peuvent être prévenus ou inhibés et qu'ils sont habituellement réversibles.



Les accidents propres à chaque antibiotique ont été étudiés à leur propos et nous ne ferons ici qu'une rapide étude de synthèse, inspirée du remarquable rapport de BROUET et MARCHE à la XVII^e Conférence Internationale de la Tuberculose (72). Ces auteurs ont bien montré le rôle des troubles vitaminiques dans la plupart des accidents observés, déterminés par l'I. N. H., le 1314, et, surtout, l'association des deux.

Les troubles digestifs.

Il faut distinguer : les manifestations d'intolérance, qui n'ont aucune spécificité et se traduisent par des troubles dyspeptiques banals.

Des troubles plus sévères, parmi lesquels diarrhée profuse, gastrite, icère enfin.

Les troubles neurologiques.

Les manifestations encéphaliques sont les moins fréquentes mais les plus graves. Parmi elles, l'*encéphalopathie subaiguë* de BROUET et MARCHE est tout à fait semblable à l'encéphalopathie pellagreuse et très caractéristique (72, 205). Les manifestations neuropathiques périphériques sont bien connues. Il faut en rapprocher les rhumatismes neurotrophiques (187, 351).

Les manifestations cutanées ou muqueuses sont en rapport avec la carence en complexe B : stomatites, érythèmes, acné, font partie de la triade pellagroïde (77, 323).

Les accidents cochléo-vestibulaires et rénaux sont le fait des antibiotiques basiques (75). Il s'agit de les prévenir par une attention vigilante (examens audio-vestibulaires réguliers).

Il faut mentionner, enfin, les accidents allergiques, des plus bénins aux plus graves (349, 355).



Un chapitre particulier de la surveillance du traitement *concerne la survenue de manifestations d'insuffisance respiratoire aiguë chez le tuberculeux.*

Chez le tuberculeux tout-venant, porteur de lésions récentes, peu ou moyennement étendues, il n'existe pas de déficit ventilatoire.

Dans deux circonstances différentes, on peut observer, cependant, des troubles respiratoires aigus chez un sujet atteint d'une *tuberculose active* (et non à cause de séquelles).

Bien que cela soit assez schématique et théorique, nous distinguons des manifestations surtout imputables à la tuberculose et celles qui surviennent sur un état d'insuffisance respiratoire antérieur déséquilibré par la tuberculose.

1) La tuberculose peut, elle-même, engendrer des manifestations d'insuffisance respiratoire dans deux éventualités :

— il peut s'agir de formes chroniques diagnostiquées au stade ultime de leur évolution, alors qu'existent des destructions parenchymateuses très étendues. Ces formes « historiques » peuvent être maîtrisées par le traitement médical, à condition que soit franchi le cap de la phase initiale. Au syndrome restrictif, dû à l'amputation parenchymateuse, s'ajoute un encombrement bronchique et bronchiolaire qui prend la plus grande part de responsabilité dans la genèse des troubles. Il ne faut pas hésiter à recourir à une assistance respiratoire, dès qu'elle paraît nécessaire.

— certaines tuberculoses aiguës (granulie, bronchopneumonie aiguë) peuvent être responsables d'insuffisance respiratoire. La granulie suffocante, par exemple, peut créer une détresse respiratoire tuberculeuse. Mais il faut souligner que les formes aiguës sont actuellement les plus rares et que l'insuffisance respiratoire n'y est pas constante. En outre, l'évolution en est habituellement

favorable, sous l'effet des antibiotiques et de la corticothérapie, si bien que le recours à une assistance respiratoire est rarement nécessaire. Sur le plan biologique, ces états sont caractérisés par un syndrome restrictif avec hypoxie-hypocapnie et hyperventilation alvéolaire.

2) Beaucoup plus souvent, la tuberculose pulmonaire ne fait que décompenser un état d'insuffisance respiratoire ancien, dû à un broncho-emphysème, une suppuration chronique, une silicose. Il n'est pas besoin de préciser que les insuffisances respiratoires, observées alors, n'auront aucun caractère spécifique sur le plan clinique et thérapeutique.

CHAPITRE V

Pronostic

C'est en 1954 que BROUET et MARCHE dressèrent le premier bilan de l'antibiothérapie de la tuberculose pulmonaire appliquée pour la première fois de façon assez prolongée et, le plus souvent, avec des médications associées, ce qui permettait de retirer de ce bilan des indications de valeur (55).

Nous en avons retenu trois. La première était la nécessité de prescrire des traitements de durée plus longue que celle qui était alors admise, nécessité démontrée par les bons résultats obtenus (79,3 % dont 54,6 % de guérisons apparentes) après traitement prolongé.

Alors que la streptomycine n'avait constitué qu'un médicament d'appoint, l'I. N. H. (utilisé pourtant comme c'était le cas alors à la dose de 5 mg/kilo) avait transformé l'antibiothérapie qui devenait désormais un traitement autonome de la tuberculose pulmonaire.

Enfin, l'étude de BROUET et MARCHE montrait la bonne tolérance d'ensemble de ce traitement antibiotique prolongé.

Quelques mois plus tard, A. MEYER et J. CHRÉTIEN rapportaient les résultats obtenus chez 145 malades atteints de tuberculose pulmonaire excavée, traités par l'I. N. H., le P. A. S. et le repos intégral (196). La durée de ce traitement avait été variable mais souvent trop courte au gré des auteurs qui pensaient que les résultats pouvaient être supérieurs encore à ceux observés. Ces résultats étaient cependant satisfaisants puisque, pour 106 cas de tuberculose cavitaire récente, le pourcentage de guérison atteignait 71,6 %. Il s'agissait encore d'une période « de mue de la phthisiothérapie » (E. BERNARD), mais il apparaissait nettement que la chimiothérapie allait supplanter définitivement les autres thérapeutiques et, en particulier, le pneumothorax.

Par la suite, les règles du traitement que nous appliquons actuellement furent progressivement codifiées et, en 1958, CROFTON (101) put établir que le traitement antibiotique correctement prescrit et observé

par le malade négativait l'expectoration de la quasi-totalité d'un lot de 240 tuberculeux porteurs de bacilles sensibles.

La même année, après une étude des « résultats immédiats et lointains du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire en milieu sanatorial et chez des sujets traités pour la première fois », J. VIDAL montra que le traitement antibiotique, à condition qu'il soit orthodoxe, garantissait la guérison et que seules les erreurs thérapeutiques étaient responsables des mauvais résultats enregistrés (296).

Ces notions furent accueillies avec « plus de scepticisme que d'admiration » (B. KREIS) (170).

Une nouvelle étude effectuée à la clinique de Pneumo-phthisiologie, en 1960, était destinée à vérifier le pourcentage de guérison qu'il était possible d'obtenir par une antibiothérapie correcte chez des malades « neufs » (312). Mais, pour apprécier l'efficacité réelle de l'antibiothérapie dans la tuberculose pulmonaire, il fallait la mettre à l'épreuve dans des cas de diagnostic indiscutable, sans passé thérapeutique, et traités correctement par la même équipe. Cent observations répondant à ces critères furent colligées. Les résultats étaient démonstratifs puisque, sur 100 cas, on notait 94 guérisons et seulement 6 échecs (qui auraient presque tous pu être « rattrapés » par un traitement complémentaire). En sanatorium, le taux de guérison atteignait même 98 %.

Ces bons résultats étaient également constatés par différents auteurs. LEVI-VALENSI et MOLINA concluaient ainsi leur rapport au XIII^e Congrès de la Tuberculose (182) : « En l'état actuel du traitement de la tuberculose, les antibiotiques seuls ou complétés par un acte chirurgical guérissent aujourd'hui 8 à 9 tuberculeux sur 10. » A ce même Congrès, ET. BERNARD et ses collaborateurs (30) rapportaient un pourcentage de 91,7 % de guérisons par les seules médications antibacillaires chez 300 tuberculeux vierges, suivis jusqu'à la fin de leur traitement.

En réalité, c'est même une « Efficacité totale de l'antibiothérapie dans la tuberculose pulmonaire » qu'on est en droit d'attendre, comme le soulignait notre Maître dans une communication à l'Académie de Médecine (330). Chez des sujets atteints de diverses formes de tuberculose et choisis d'après les critères rigoureux définis précédemment, ce qui permettait d'apprécier exactement les résultats du traitement, la guérison était obtenue dans tous les cas.

L'excellent pronostic de la tuberculose pulmonaire est actuellement un principe communément admis (41, 75, 158, 115).

THIBIER et ses collaborateurs, étudiant les « Résultats de la chimiothérapie chez 221 malades atteints de tuberculose pulmonaire à bacilles initialement sensibles aux antibiotiques majeurs », ont enregistré 98 % de succès. Ces auteurs concluent ainsi leur étude : « Lorsqu'on a affaire à des bacilles réellement sensibles aux anti-

biotiques majeurs, il faut et il suffit que ces antibiotiques soient prescrits d'une façon correcte et qu'ils soient effectivement pris pour que le succès soit assuré (247). »

Voici, enfin, l'un des enseignements de l'« Etude Internationale sur l'efficacité de la chimiothérapie chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire et non traités auparavant », réalisée par BIGNALL, CROFTON et RIST dans 29 Centres de traitement répartis dans 21 pays (44) : « La chimiothérapie triple, utilisée dans l'enquête internationale, est efficace dans probablement plus de 95 % des cas. »



Est-il besoin de préciser que la réalité quotidienne est tout autre et que, pour les tuberculeux « tout-venant », les pourcentages de guérisons sont loin d'être aussi élevés ?

A titre indicatif, on peut rappeler que BAUSSAN et ses collaborateurs obtenaient au Sanatorium de Champeuil la même proportion de guérisons en 1955 qu'en 1944, soit 55 % (15).

Si, dans la pratique courante, on a le déplaisir d'enregistrer des résultats globaux aussi médiocres, c'est que le pouvoir thérapeutique des antibiotiques est souvent neutralisé par le mauvais usage qui est fait de ces médicaments. « Ce n'est pas l'insuffisance des médications qui doit être incriminée mais le mauvais emploi que malades et médecins en font » (312).

« Faut-il donc penser que l'antibiothérapie est toute-puissante, quelle que soit la gravité apparente de la tuberculose ? Nous ne sommes pas éloignés de le croire (335). » Nous verrons plus loin que les différents facteurs de gravité habituellement retenus ne nous paraissent pas intervenir, sinon de façon accessoire, puisqu'ils n'ont jamais modifié, sensiblement, les bons résultats. Ainsi peut-on conclure : « à traitement correct, succès assuré » (338).

La qualité du traitement est donc l'élément prépondérant du pronostic (342), et ce dernier gravite autour d'une seule notion : le tuberculeux a-t-il déjà été traité ou non ? Selon la réponse, on peut distinguer deux sortes de malades :

— *Ceux qui ont conservé leur virginité antibiotique* ou qui ont été traités antérieurement de façon correcte. Pour eux, tous les espoirs sont permis (hormis l'éventualité, peu commune, d'une résistance primaire).

— *Ceux qui ont été mal traités* (303). La situation est alors compromise et le pourcentage de guérison s'abaisse à 35 %. Le pronostic, à priori défavorable, est fondé, dans ce cas, sur deux éléments : le diagramme thérapeutique et l'antibiogramme.

1) LE DIAGRAMME THERAPEUTIQUE.

Chez ce sujet déjà traité, il s'agit de dresser le bilan de tout ce qui a été fait et d'apprécier la qualité du ou des traitements antérieurs. C'est à cet effet que J. VIDAL propose d'établir ce qu'il appelle le diagramme thérapeutique du tuberculeux. Ce dernier consiste à réaliser un graphique où, en symboles conventionnels, sont inscrits les traitements déjà effectués. « Pour l'établir avec exactitude, il faut se livrer à une enquête minutieuse, patiente et tatillonne (336).

« Sur le document ainsi réalisé, on peut lire aussitôt le destin du malade. Dans l'éventualité la plus rare, s'inscrit sur le diagramme un traitement associé, continu et à doses convenables. Mais le plus souvent on découvre des imperfections qui apparaissent on ne peut plus nettement à la lecture de ce diagramme. »

Valeur du diagramme.

Le diagramme n'a pas d'autre objet que de présumer une résistance secondaire des bacilles de Koch. Pourquoi ne pas lui préférer l'antibiogramme qui apporte plus qu'une présomption ? Ces deux examens, en réalité, sont complémentaires. Le diagramme fournit, dès le premier jour, une information précieuse que l'antibiogramme confirmera plus tard dans la majorité des cas. Voici, en effet, le résultat d'une triple confrontation entre diagramme, antibiogramme et résultats thérapeutiques fondée sur l'étude de 265 observations (336).

Dans 82 % des cas, il existait une concordance parfaite entre les trois éléments d'appréciation (que ce soit dans le sens de l'échec ou du succès).

Dans 17 % des cas, il y avait désaccord entre diagramme et antibiogramme, désaccord qui est évidemment arbitré par l'évolution clinique. Celui-ci a donné raison à l'antibiogramme dans les deux tiers des cas de discordance. Si on ajoute les cas d'éventualité inverse à ceux dans lesquels le diagramme est confirmé par l'évolution clinique, on s'aperçoit que ce dernier a dit vrai dans 87 % des cas. Il donne donc une prévision juste près de 9 fois sur 10. « Il permet, dès le premier contact avec un tuberculeux, de jouer les voyantes en lisant aussitôt son avenir, non pas dans les lignes de la main, mais dans son passé thérapeutique (336). »

Intérêt du diagramme.

Lorsqu'on se trouve en présence de malades chez lesquels un traitement mal conduit n'a eu d'autre résultat que de faire disparaître les bacilles, mais qui ne sont pas guéris pour autant (c'est une éventualité de plus en plus fréquente), le diagramme est la seule source d'information.

Lorsque, au contraire, l'expectoration demeure bacillifère, le diagramme permet d'anticiper sur l'antibiogramme sans risque majeur d'erreur. Nous reviendrons de façon plus précise sur l'utilisation pratique du diagramme, en étudiant la conduite à tenir en cas de résistance secondaire.

2) L'ANTIBIOGRAMME.

Nous avons vu l'importance de cette investigation dans la conduite du traitement. Il n'est pas besoin d'insister sur le fait qu'elle est un élément indispensable du pronostic, et nul ne saurait contester sa valeur à cet égard (318).

En réalité, la notion essentielle à retirer du diagramme et de l'antibiogramme concerne la possibilité d'action que conserve encore l'I. N. H. Tout le pronostic gravite autour de cette appréciation (342).

CHAPITRE VI

Résultats du Traitement

Avant d'envisager ces résultats, il convient tout d'abord de préciser quels sont les termes d'appréciation des résultats du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire.

On s'étonnera peut-être de ne pas trouver, dans ce chapitre, les termes « d'amélioration » ou de « stabilisation », utilisés dans de nombreuses études. Ces termes sont à notre avis beaucoup trop imprécis, alors que l'appréciation des résultats exige une rigueur extrême, et ils correspondent, selon les auteurs, à des états sans doute fort différents (296). Que signifie de même « la guérison bactériologique » ?

Il existe, enfin, une façon fort répandue d'apprécier les résultats du traitement et qui nous paraît tout aussi équivoque. Elle consiste à classer les résultats obtenus selon les mentions « très bon », « bon », « moyen », « médiocre », etc. Cette pratique est acceptable lorsqu'on veut établir des résultats provisoires après 3 ou 4 mois de traitement ; mais on saisit son caractère tout à fait subjectif. Pour dresser le bilan à long terme d'un traitement antibiotique, nous renonçons à utiliser cette nomenclature. En effet, lorsque les délais habituellement nécessaires à la guérison sont écoulés, il nous semble qu'il ne peut y avoir qu'une seule alternative, et c'est la suivante : la guérison ou l'échec. « Et pour nous, tout ce qui n'est pas guérison est échec » (311).

I — LA GUERISON

Avant d'étudier la guérison par les antibiotiques qui correspond actuellement à la quasi-totalité des cas, il n'est pas sans intérêt de rappeler que la guérison spontanée est possible, même lorsqu'il s'agit de lésions cavitaires, comme LAENNEC l'avait souligné.

Envisageons la guérison sous traitement.

Tout d'abord, n'est-il pas hasardeux d'affirmer la guérison d'une maladie aussi capricieuse dans son évolution que la tuberculose pulmonaire ? (297). On ne peut nier, en effet, que le caractère même de la maladie avec ses poussées évolutives et ses rémissions, et la fréquence des rechutes ne constituent des difficultés d'appréciation. Il faut donc savoir distinguer une simple rémission de la guérison, qui sera d'abord qualifiée de *guérison apparente* en attendant sa confirmation ultérieure par l'épreuve du temps.

A cause de cette épreuve du temps, certains objectent que ce n'est qu'à très lointaine échéance qu'on est en droit de parler de guérison.

La persistance du risque de rechute empêche-t-elle de parler valablement de guérison ? « La rechute peut apparaître comme le test de non-guérison le moins discutable » (20-24).

« La guérison, en matière de tuberculose, est une notion qui se définit à postériori » (191).

Déclarer cela, c'est accorder à l'épreuve du temps la place primordiale qui lui revient et que nous lui reconnaissons. Mais l'incertitude d'avenir dans laquelle nous demeurons ne doit pas nous conduire à renoncer à nous compromettre par l'affirmation d'une guérison apparente (292). « Sinon, la hantise de la rechute aboutirait à ne considérer le tuberculeux comme guéri que le jour où il aurait succombé sans avoir rechuté ! » Des décisions doivent être prises dans l'immédiat (arrêt du traitement, reprise d'une activité sociale), qui imposent, au risque de se compromettre, de reconnaître une guérison apparente (297).

Nous voudrions souligner, à ce propos, que, dans la pensée de notre Maître, la notion de guérison est une. Bien sûr, sous l'effet du traitement, la guérison d'une lésion de tuberculose pulmonaire se réalise progressivement à un rythme qui n'est pas constant. « Mais est-ce une raison pour parler de niveaux de guérison (129), alors qu'il n'y a qu'une guérison » (apparente), fondée sur la conjonction d'un ensemble de critères, qui peut ou ne peut pas être prononcée selon que ces critères sont réunis ou ne le sont pas (332).

On peut objecter que ce n'est pas aussi simple en réalité : nous aurons à en discuter ultérieurement.

Quels sont les critères de guérison ?

Pour reconnaître la guérison apparente dans chaque cas particulier, sans qu'il soit nécessaire de prescrire à tout malade, sans discernement, un traitement de durée standard, au terme duquel la guérison est considérée comme acquise, J. VIDAL proposait, en 1958, des « critères de guérison » (297), tirés de son expérience personnelle.

Ces critères sont évidemment cliniques, bactériologiques et radiologiques, mais il va sans dire que leur valeur et leur intérêt ne sont pas identiques. Nous verrons enfin ce qu'il y a lieu de penser des « critères anatomiques ».

Il faut souligner d'abord que, si la qualité du traitement effectué est indispensable pour parvenir à la guérison, à notre avis, elle ne constitue pas en elle-même un critère de guérison (72, 75, 241).

1° La régression des symptômes cliniques, le recouvrement d'un bon état général, l'extinction du syndrome inflammatoire, ne constituent plus actuellement une garantie suffisante de guérison.

2° De la même façon, la disparition des bacilles de Koch de l'expectoration est certes indispensable pour qu'on puisse discuter de la guérison, mais ce critère bactériologique est loin d'avoir la signification qu'il avait naguère. Depuis l'avènement de l'antibiothérapie, la disparition des bacilles ne prouve pas que les lésions ont cessé d'être actives (308, 338).

3° C'est la raison pour laquelle seules les données radiologiques permettent d'attester la guérison (297, 335). Il faut donc se rendre à l'évidence et admettre qu'actuellement tout repose sur l'interprétation d'un document radiographique. On peut le regretter, en éprouver un sentiment d'insécurité, mais il faut s'y résigner et ne pas se dérober devant cette nécessité (307).

Quelles sont les images radiologiques de guérison ?

— Le nettoyage intégral, véritable « restitutio ad integrum » est rare. C'est évidemment l'éventualité la plus favorable.

— Un aspect finement cicatriciel, réticulé ou réticulo-micronodulaire.

— Une opacité arrondie, rétractée, nettement moins volumineuse que la lésion initiale, et prenant dans les cas les plus favorables une forme plus ou moins étoilée.

— La persistance d'une image cavitaire, mais finement cerclée et d'apparence bulleuse : c'est une caverne détergée dont la fréquence est nettement accrue, en particulier depuis l'emploi de l'isoniazide (79, 297).

Il est quelquefois difficile d'affirmer que l'image claire observée est bien une caverne détergée et le diagnostic différentiel peut être malaisé avec une bulle d'emphysème. En cas d'incertitude, deux arguments sont favorables au diagnostic de caverne détergée :

● il existe habituellement une filiation topographique exacte entre la caverne initiale et la caverne présumée détergée.

● la caverne détergée a souvent un volume assez semblable à celui de la caverne initiale qui n'a pas beaucoup régressé.

Il s'agit là d'arguments purement empiriques et il faut bien souligner que la distinction entre caverne détergée et bulle d'emphysème est parfois très difficile ou impossible.

Il est certain que plus les anomalies radiologiques terminales sont réduites et plus la guérison est assurée. Mais la caverne détergée elle-même, qui pourrait être considérée comme la plus sujette à caution, est, cependant, une image de guérison valable, puisque nous avons pu nous assurer qu'elle ne comportait pas un risque de rechute supérieur à la moyenne (338). Encore faut-il s'entendre sur ce qu'on entend par caverne détergée.

On peut donner de la caverne détergée, une définition anatomique : « toute caverne qui, macroscopiquement, ne montre plus de trace de nécrose liquéfiée sur la paroi cavitaires et dans la lumière » CANETTI (87). Il est indéniable que des cavernes anciennes, à paroi fibreuse, qui présentent radiologiquement des bords épais sur tout ou partie de leur circonférence, correspondent à cette définition : leurs bords apparaissent épais alors que leur surface interne est détergée. Mais puisque, en pratique, on ne sait rien de cet état de déterision anatomique, on est obligé de se fier aux seules données radiologiques ; et l'expérience démontre que, seules parmi les cavernes dites détergées, celles dont les bords apparaissent minces et dont le parenchyme adjacent est sain donnent des garanties suffisantes de guérison. « ... c'est seulement parmi les cavernes détergées du groupe des cavernes bulbeuses que nous retrouvons habituellement l'absence de lésions caséuses associées et l'absence de bacilles de Koch décelables. » (GALY).

Ces réserves étant faites, les constatations anatomiques (134) et bactériologiques (87), faites sur les cavernes détergées, ainsi que leur évolution (42, 127, 229, 338) démontrent qu'il n'y a pas lieu d'en pratiquer l'exérèse. « Fondamentalement, il n'existe aucune raison phthisiologique pour réséquer les cavernes détergées » (CANETTI).

Certes, ces cavernes détergées peuvent se souffler ou donner asile au développement d'une aspergillose. Mais habituellement, le risque de complications, parfois invoqué pour justifier une exérèse, est trop peu important pour être retenu. Enfin, elles peuvent s'effacer progressivement.

La constatation de l'un ou l'autre des aspects radiologiques dont nous avons parlé, autorise-t-elle à conclure que la guérison apparente est acquise et à prendre les décisions qui en découlent ?

Certainement non, car après avoir obtenu une image radiologique satisfaisante, il faut vérifier qu'elle demeure immuable (117, 178, 297) et qu'elle ne régresse plus avec un supplément de traitement probatoire de deux mois environ. On peut alors, en toute sécurité, prononcer l'arrêt du traitement et si, dans un délai de six mois, aucune reprise évolutive ne survient, c'est que l'appréciation du cas a été correcte : on est en droit d'enregistrer la guérison. Mais nous insis-

tons sur cette notion d'immuabilité de l'image radiologique au cours de l'antibiothérapie probatoire, car elle nous paraît très importante dans l'appréciation de la guérison.

Il peut arriver qu'on assiste, après l'interruption du traitement, à une diminution de volume des images lésionnelles qui constitue en quelque sorte « la régression sur la lancée du traitement » (320). Tout se passe comme si la guérison engendrée et réalisée par les antibiotiques se parachevait sur la lancée de la thérapeutique. Cette constatation n'a rien de contradictoire avec ce qui vient d'être dit. En effet, la décision d'arrêt du traitement a été prise devant une image immuable. On ne peut prolonger indéfiniment la « période probatoire », et le fait que, dans un petit nombre de cas, la cicatrisation s'améliore encore, après l'arrêt du traitement, ne contredit pas la proposition précédente.

Quelles sont les objections faites à ces critères de guérison (26, 219 ?

Les critères de guérison sont tous sujets à caution » (65). « Ni la bactériologie, ni la radiologie, ni l'état clinique ne sont des arguments suffisants pour admettre une guérison définitive » (6). « Il est difficile de la (guérison) fixer en matière de tuberculose, et il est toujours nécessaire de se donner une large marge de sécurité en prescrivant au malade une cure de consolidation » (131).

Nous sommes d'accord pour regretter de n'avoir à notre disposition que le critère radiologique (307) ; d'accord aussi pour reconnaître ses insuffisances (241). « Mais puisqu'en pratique, c'est le seul dont nous disposons, comment le rejeter et ne pas s'attacher au contraire à sa juste appréciation (117) ? Cette appréciation est sans doute actuellement la tâche la plus difficile du phthisiologue, mais est-ce une raison suffisante pour s'en détourner ? Personnellement, c'est au diagnostic de la guérison que nous consacrons le plus de notre temps. Il ne nous semble pas, cependant, qu'on apporte communément l'effort nécessaire à la solution de ce problème ardu, périlleux et, partant, passionnant » (333).

Existe-t-il enfin des *critères anatomiques* de guérison, et quelle est leur signification ?

Remarquons tout d'abord que, par suite de l'efficacité actuelle des antibiotiques, c'est seulement pour une minorité de sujets qu'une intervention d'exérèse permet un contrôle anatomique. En pratique, il est donc impossible de faire état de ce critère anatomique et on doit se contenter des données à sa disposition. Il faut ajouter que, même pour cette minorité, la pièce d'exérèse ne porte témoignage que du territoire réséqué (LESOBRE) (178).

En réalité, ici comme dans d'autres domaines de la pathologie, il ne doit pas y avoir de confusion entre la notion de guérison clinique et celle de guérison anatomique.

Aussi intéressantes que soient les études des pièces d'exérèse (54, 58, 124), on ne saurait s'en servir pour établir une correspondance entre cette guérison clinique que nous étudions et la guérison anatomique. En effet, le fait de découvrir des lésions tuberculeuses dans une pièce d'exérèse ou d'y trouver des bacilles de Koch, ne suffit pas, à notre avis, à contredire une guérison clinique, que rien ne viendra démentir par la suite, dans la majorité des cas (297), pas plus qu'elle ne justifie, à posteriori, une indication opératoire (58).

Délai d'obtention des critères de guérison.

Le critère radiologique de guérison est beaucoup plus tardif que la disparition des bacilles. Il n'est obtenu qu'après un traitement qui a duré en moyenne un peu plus d'un an. Mais, comme nous l'avons vu à propos de la durée du traitement, ce délai est extrêmement variable et peut aller du simple au décuple (308, 335).

Ce n'est que l'épreuve du temps qui apportera la confirmation que cette guérison est solide. Le délai d'observation doit être de quatre ans. Nous verrons, en effet, en étudiant le chapitre des rechutes, que 80 % d'entre elles se produisent au cours des quatre premières années. Par conséquent, une guérison confirmée devient une guérison durable si, dans un délai de quatre ans, aucune rechute ne s'est produite. Les résultats à long terme confirment que l'appréciation de la guérison apparente, exigée par les décisions à prendre, n'était pas tellement aléatoire, puisque, dans la grande majorité des cas, elle n'est pas contredite par l'évolution ultérieure.

Une fois la guérison obtenue, la plupart des auteurs préconisent de poursuivre systématiquement le traitement à titre de consolidation (37, 46, 124, 146, 213, 227). Après le traitement d'attaque et le traitement d'entretien, ce traitement de consolidation constitue pour eux la troisième étape thérapeutique. Il est constitué par la prescription, habituellement isolée, de l'isoniazide pendant une durée de 6 à 12 mois et, pour légitimer cette cure, on invoque la prophylaxie de la rechute.

De même qu'il n'adopte pas la distinction entre traitement d'attaque et traitement d'entretien, notre Maître rejette ce traitement de consolidation (320, 332).

Les raisons en sont très simples.

« Il apparaît d'abord que cette isoniazidothérapie isolée contrevient de manière flagrante, autant qu'inattendue, à la première règle fondamentale, celle qui concerne l'association thérapeutique. » Et on ne peut manquer d'être très étonné en voyant ceux qui prônent la règle de l'association antibiotique préconiser, quelques lignes plus loin seulement, ce traitement de consolidation.

Il est vrai qu'à ce stade de l'évolution, il n'y a plus la pullulation microbienne initiale et que les risques de prolifération des mutants résistants sont atténués. Mais, en pratique, que peut-on en savoir ? Comment savoir, en particulier, à quel moment on est autorisé à abandonner sans dommage l'association thérapeutique ?

Que représente ce traitement de consolidation ?

Le malade n'est pas guéri ? Mais alors, pourquoi renier ce qui vient d'être affirmé et enfreindre la règle de l'association des antibiotiques ?

Le malade est guéri ? « Pourquoi poursuivre le traitement, et surtout sous cette forme, car on sait bien que, dans des lésions, même cicatricielles, se cachent des bacilles qui entretiennent une allergie toujours persistante en attendant qu'ils se fassent un jour les artisans d'une éventuelle rechute ? N'est-on pas en droit de redouter, alors, que ces bacilles ne deviennent isoniazido-résistants ? »

« Quant à l'intérêt de ce traitement de consolidation, il serait faux de prétendre que, grâce à lui, on se prémunit mieux contre le risque de rechute » (50, 219, 242).

Une enquête, réalisée à la clinique de Pneumo-phthisiologie, a confronté, à longue échéance, le pourcentage des rechutes pour deux groupes de malades, les uns traités brièvement, et les autres plus longuement. Il n'existait aucune différence notable entre les deux groupes (308). Notre Maître a eu l'occasion de recueillir l'observation d'une malade apparemment guérie et soumise pendant près de 5 ans à un traitement de consolidation par l'isoniazide seul ; rapidement après l'arrêt de ce traitement, une rechute se produisit, démontrant l'inanité de la prophylaxie. Par contre, la résistance des bacilles était un fait acquis (320).

« La durée du traitement est donc suffisante dès que la guérison est obtenue. Tout ce qui est administré par surcroît est alors superflu et certainement regrettable. »



Une fois la guérison obtenue et confirmée par l'épreuve du temps, il est indispensable :

1) de faire le bilan des séquelles, *essentiellement fonctionnelles respiratoires* (32, 137, 240).

a) Séquelles anatomo-radiologiques.

Ce ne sont pas seulement celles que laisse la lésion tuberculeuse elle-même et qui se traduisent radiologiquement par les anomalies que nous avons rappelées en décrivant les critères de guérison.

Outre les séquelles fibreuses qui débordent le foyer lésionnel, et les broncheectasies habituellement circonscrites dans un territoire de sclérose cicatricielle dense, on observe souvent, depuis l'emploi des antibiotiques et, en particulier, de l'isoniazide, des dystrophies bulleuses qui ont fait l'objet de plusieurs études de BRUN et ses collaborateurs (79, 82).

Parmi ces dystrophies bulleuses, apparues « au cours des processus pulmonaires tuberculeux traités par chimiothérapie », ces auteurs distinguent :

- des dystrophies bulleuses simples, localisées et rétractées, apparues au voisinage des lésions tuberculeuses.

- des dystrophies bulleuses complexes, soit localisées, par soufflage des cavités initiales dont le volume s'accroît considérablement, soit diffuses, consécutives à une tuberculose étendue.

- enfin des dystrophies bulleuses à distance des lésions primitives, apparues dans une zone de parenchyme antérieurement indemne, qui sont beaucoup plus rares.

En pratique, parmi ces lésions, seules les formes diffuses ou extensives peuvent entraîner un retentissement fonctionnel sévère et assombrir le pronostic.

Pour expliquer la genèse de ces dystrophies bulleuses, BRUN fait intervenir deux facteurs :

- la responsabilité des antibiotiques est indéniable et plus particulièrement celle de l'isoniazide qui a une action bullogène.

- Cependant, chez le lapin normal, BRUN et ses collaborateurs n'ont pu déterminer expérimentalement de lésions bulleuses par l'injection d'isoniazide. Il semble donc que « la notion de terrain pulmonaire est importante... certaines dystrophies bulleuses en apparence localisées, ne sont que la révélation par la tuberculose et l'antibiothérapie d'un terrain dystrophique diffus pré-existant ou éventuellement créé par l'infection tuberculeuse elle-même, plus ou moins longuement traitée ». Par conséquent, on peut opposer les dystrophies strictement localisées à celles qui sont « symptomatiques d'un terrain emphysémateux diffus » (79).

b) Séquelles fonctionnelles respiratoires.

A propos de ces séquelles, il faut rappeler d'abord, comme l'ont fait BRUN et PERRIN-FAYOLLE, certaines notions étiologiques (80).

« La tuberculose est une maladie qui respecte initialement la fonction respiratoire; lorsqu'elle est récente, et atteint des poumons antérieurement normaux, la tuberculose n'a pas tendance à créer une insuffisance respiratoire. » Ces auteurs ont également montré que l'étendue initiale des lésions tuberculeuses ne jouait un rôle ni constant ni fondamental.

Par contre, la plupart des phthisiologues ont constaté que *l'ancienneté des lésions* et *l'âge* des malades constituent des facteurs primordiaux dans la genèse des séquelles d'insuffisance respiratoire des tuberculeux. Sur 82 malades observés par BRUN, 65 étaient atteints d'une tuberculose évoluant depuis plus de 3 ans.

Globalement enfin, la fréquence des déficits ventilatoires chez les tuberculeux guéris par les antibiotiques paraît croissante. Il y a plusieurs raisons à cela :

— De même qu'ils ont une action bullogène, il semble que les antibiotiques aient une action sclérogène.

— Les antibiotiques permettent de guérir des tuberculeux qui, autrefois, n'auraient pas survécu, par suite de l'importance de leurs lésions. Cette guérison se fait évidemment au prix de certaines séquelles.

— La mauvaise utilisation qui est souvent faite des antibiotiques explique la fréquence des tuberculoses d'évolution prolongée qui sont les pourvoyeuses d'insuffisance respiratoire.

Pour ce qui concerne la fréquence et la nature des séquelles fonctionnelles, Et. BERNARD et GAMAIN ont étudié la fonction respiratoire de 112 tuberculeux guéris par les seuls antibiotiques (32). Ils ont constaté que 51 d'entre eux ne conservaient aucune séquelle fonctionnelle. Lorsqu'un trouble est constaté, il s'agit le plus souvent d'un syndrome obstructif (ou plus précisément d'altération de la dynamique broncho-alvéolaire (BRUN), ou d'un syndrome mixte. SADOUL a souligné que ce syndrome obstructif secondaire à la tuberculose diffère de celui des bronchites chroniques par le fait que la capacité vitale est franchement amputée, alors que le volume résiduel est moins augmenté (240). C'est peut-être parce que les dystrophies bulleuses dont nous avons parlé sont exclues fonctionnellement, que cette augmentation du volume résiduel est moindre.

Le syndrome restrictif (ou d'amputation fonctionnelle de BRUN) est plus rarement observé. Il peut être en rapport avec une amputation parenchymateuse, mais celle-ci n'est pas assez marquée, après traitement antibiotique, pour se manifester dans les conditions basales. Il peut s'agir également d'amputation par « rigidité », que celle-ci soit d'origine pleurale ou parenchymateuse (séquelles fibreuses).

Sur le plan pathogénique et évolutif, Et. BERNARD et GAMAIN ont souligné deux notions importantes.

Dans la physiopathologie de l'insuffisance respiratoire du tuberculeux, il faut retenir que la tuberculose agit beaucoup plus par les troubles bronchiques qu'elle détermine que par l'amputation du parenchyme. Les lésions bronchiques distales et bronchiolaires (obstructions ou dilatations) débordent en effet le territoire des lésions

parenchymateuses tuberculeuses et sont beaucoup moins réversibles que ces dernières. C'est ce qui explique que le nettoyage radiologique ne s'accompagne pas toujours d'une récupération fonctionnelle. Aussi, chez le tuberculeux guéri, il peut exister une discordance notable entre l'aspect radiologique cicatriciel et l'état fonctionnel.

Enfin, le trouble initialement déclenché par la tuberculose peut devenir autonome par la suite et évoluer ultérieurement après la guérison de la tuberculose (32).

2) Il est également indispensable, après la guérison, de *conseiller, et éventuellement d'orienter*, la réinsertion socio-professionnelle du tuberculeux.

II — L'ECHEC DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Avant toute chose, il nous paraît indispensable de préciser ce qu'on entend par échec dans le traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire.

Si la signification du mot ne prête guère à discussion, il faudrait préciser sur quels critères est fondée l'affirmation de l'échec.

Par suite des modifications thérapeutiques qu'il détermine, le mot « échec » ne peut être prononcé à la légère et on ne saurait substituer un traitement à un autre sans attendre d'avoir la certitude d'un insuccès (332, 333).

De même que nous avons l'habitude d'enregistrer une guérison en fonction de certains critères, nous pensons que l'affirmation de l'échec ne saurait être fondée que sur des critères précis qu'il importe de définir. Nous nous proposons de consacrer une étude ultérieure à cette définition. Mais d'ores et déjà, nous voudrions souligner deux notions qui nous paraissent aussi essentielles à la définition de l'échec qu'à celle de la guérison.

1° *L'un des critères de l'échec est obligatoirement celui du temps.*

Il est surprenant de voir certains auteurs qui préconisent une durée de traitement systématiquement prolongée parler d'échec, au 6^e mois, ou recourir à l'exérèse lorsque l'amélioration ne leur paraît pas suffisante au 4^e mois. « Il existe une contradiction apparente entre la doctrine d'une antibiothérapie systématiquement prolongée et le recours prématuré à l'exérèse en un moment où le traitement médical n'a pas encore eu le temps de produire tout son effet » (339). Lorsque le traitement est entrepris dans une conjoncture favorable, pourquoi envisager l'échec avant qu'un certain délai ne soit écoulé ? Nous avons vu que le rythme de la régression lésionnelle n'est pas régulier dans le temps, et telle lésion, qui apparaît identique à deux contrôles radiologiques successifs, régresse à nouveau par la suite.

Au cours de son étude sur le « devenir de 306 cavernes tuberculeuses traitées par la chimiothérapie » (232), PUECH a pu constater que 35,9 % de ces cavernes persistaient au 9^e mois de traitement. On ne pouvait expliquer ce fait par l'ancienneté des lésions, puisque 31,1 % concernaient des formes récentes et jamais traitées de tuberculose pulmonaire. « Cela ne signifie pas pour autant l'échec du traitement médical. » En effet, la plupart des 110 cavernes persistantes avaient diminué de volume et, si quelques-unes avaient conservé leur dimension initiale, aucune ne s'était accrue. L'absence d'échec fut confirmée ultérieurement par l'évolution favorable de ces cavernes vers la guérison, obtenue en moyenne au 18^e mois du même traitement. Et cet auteur concluait : « De telles notions devraient nous amener à restreindre encore les indications chirurgicales et, du moins, à penser que le délai de 9 mois habituellement adopté pour juger de l'échec du traitement médical est trop court. »

Dans une étude ultérieure, consacrée à l'évolution radiologique de 550 cavernes tuberculeuses (233), PUECH et ses collaborateurs notaient que 16 % des cavernes initiales persistaient au 12^e mois de traitement et 4 % au 18^e. Elles avaient toutes disparu au 24^e mois.

Lorsque les lésions, non seulement ne régressent plus mais, paradoxalement, paraissent s'aggraver au cours d'un traitement qui avait initialement toute chance de succès, il faut envisager l'éventualité d'un faux échec dont nous avons déjà parlé (348).

2° Le second point concerne *les stigmates de l'échec*.

Il nous semble que le critère bactériologique est tout aussi insuffisant en matière d'échec que de guérison (331).

Nous l'avons vu, l'absence de bacilles est nécessaire mais insuffisante pour affirmer la guérison. De même, la persistance d'une expectoration bacillifère au bout d'un certain délai de traitement suffit pour qu'on puisse enregistrer l'échec de ce traitement. Mais il peut y avoir échec en dépit de l'absence de bacilles. Il existe en effet des malades, de plus en plus nombreux, dont l'expectoration négativée par des traitements itératifs n'est plus bacillifère (à l'examen direct et en culture). Pourtant, ils ne sont pas guéris pour autant.

En effet, leurs lésions pulmonaires présentent un aspect radiologique qui ne permet pas d'évoquer la guérison. En outre, il suffit de livrer ces sujets à eux-mêmes, sans traitement et sans cure de repos, pour voir rapidement réapparaître les bacilles de Koch dans l'expectoration, car leur affection demeurerait active. Il ne s'agira donc pas d'une rechute.

C'est la raison pour laquelle cette conception de l'échec ne nous paraît pas correspondre à toutes les éventualités : « la définition de l'échec du traitement médical de la tuberculose pulmonaire doit être

la permanence de cultures positives généralement associée à un nombre croissant de souches résistantes, ou la résurgence de cultures positives après plusieurs mois d'efficacité apparente du traitement » (75).

Nous étudierons successivement les causes de l'échec et la conduite à tenir en sa présence.

LES CAUSES DE L'ECHEC.

« Rien n'est-il changé depuis l'avènement des antibiotiques ? Pour expliquer, en effet, les échecs du traitement médical, on invoque une foule de raisons où l'essentiel est mêlé à de nombreux facteurs accessoires. Entre autres facteurs d'insuccès, on fait état de l'âge du malade, de l'étendue des lésions, des états pathologiques associés. » Nous verrons que ce ne sont pas des entraves réelles à la guérison (342).

Mais certains font état d'échecs qu'ils expliquent par un facteur local qui ferait obstacle à la pénétration des antibiotiques à l'intérieur des lésions (29, 37, 64, 165).

Existe-t-il réellement un *facteur local d'échec* (334) ?

Dans plusieurs études, J. VIDAL a tenté de montrer que rien ne pouvait entraver le succès d'une antibiothérapie bien conduite, même pas ce facteur local (311, 330, 339). Pour confirmer cette conviction, l'évolution d'un certain nombre de cas dans lesquels l'aspect anatomo-radiologique était de nature à faire admettre l'existence d'un facteur local défavorable, fut étudiée avec attention. Il s'agissait de lésions fortement charpentées et l'on pouvait imaginer qu'une barrière risquait de les rendre plus ou moins inaccessibles à l'action des antibiotiques (334).

Dans tous les cas, non seulement la guérison ne fut pas inhibée, puisque obtenue pour la totalité des malades, mais elle survint dans des délais presque aussi courts que pour la tuberculose pulmonaire commune en général. Il faut ajouter que l'aspect des images cicatricielles était tout à fait satisfaisant.

Faut-il donc faire fi du facteur local et considérer que la guérison est assurée, quelle que soit la forme anatomique de la tuberculose (335) ? Nous devons reconnaître que certaines formes particulières sont plus ou moins rebelles :

- la caverne de la pneumonie tuberculeuse,
- la silico-tuberculose,
- la tuberculose pseudo-tumorale.

Mais il faut s'empresse d'ajouter que ce sont là des éventualités assez rares pour ne pas risquer d'alourdir les statistiques habituelles.

On peut ajouter, pour conclure, la phrase qui terminait le très beau co-rapport présenté par OUDET et ses collaborateurs au XIII^e Congrès National de la Tuberculose (218 : « Dans l'état actuel de l'endémie tuberculeuse en France, les limites du traitement médicamenteux sont beaucoup plus d'ordre humain que d'ordre scientifique. »

*
**

Puisqu'on peut faire table rase de toutes les causes d'insuccès thérapeutique qui existaient naguère, quelles sont, actuellement, les causes d'échec ?

Depuis 1958, notre Maître a souligné qu'à son avis, il n'en est qu'une : il s'agit *des erreurs thérapeutiques antécédentes* (301, 342). Le passé thérapeutique du tuberculeux chez lequel on enregistre l'échec et dont le diagramme dresse un bilan impitoyable, décèle bien souvent une de ces erreurs (336, 342).

— dissociation dans l'emploi des antibiotiques, c'est-à-dire utilisation isolée de l'un d'entre eux. C'est la faute majeure et inexpiable (rappelons qu'une association thérapeutique apparemment correcte peut être insuffisante ou nulle). On peut ajouter que, même si elle a été de courte durée, cette antibiothérapie initiale incorrecte peut compromettre les résultats du traitement (236, 313).

— discontinuité du traitement.

— insuffisance de la posologie qui aboutit, par exemple dans une association binaire, à laisser l'un des antibiotiques à découvert (c'est ce que réalisait le Pasiniazide) (190).

Il est à peine besoin de souligner la fréquence de ces erreurs thérapeutiques (303). Au cours d'une étude consacrée à ce problème (301), VIDAL et MARTY ont pu établir que sur 300 malades admis à la Clinique de Pneumo-phthisiologie entre 1954 et 1957, 52,3 % d'entre eux avaient déjà été traités. Parmi eux, 75,1 % l'avaient été de façon totalement incorrecte. Or, si la guérison est assurée pour les malades ayant conservé leur virginité antibiotique ou traités de façon correcte, elle est beaucoup plus aléatoire pour les autres. Le pourcentage de guérison s'abaisse en effet pour eux à 35 %.

Une autre preuve de l'incidence des erreurs thérapeutiques a été apportée par KREIS et HAZEMANN (170). Ces auteurs ont constaté que, sur 448 malades traités par antibiotiques, 15 ont eu des cultures à nouveau positives après le 9^e mois de traitement. Parmi ceux-ci, 13 malades étaient porteurs de souches résistantes, et une enquête précise a montré que des erreurs thérapeutiques avaient été commises avant leur hospitalisation.

Nous voudrions enfin citer trois opinions, très autorisées, qui nous paraissent confirmer cette unicité des causes d'échec qui sont, en fait, les seules erreurs thérapeutiques.

La première est celle de THIBIER : « L'analyse des échecs montre que ceux-ci ont été dus très probablement à l'irrégularité de la prise des médicaments sans qu'il soit besoin de faire appel à d'autres facteurs pour les expliquer » (247).

La seconde a trait aux « Résultats de la première expérience internationale de chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire » déjà mentionnée : « Son efficacité (de la chimiothérapie triple) dans un traitement systématique de grande envergure, dépendra de la proportion de malades qui ont des cultures initiales résistantes, de la possibilité de faire des mesures précises de la sensibilité bacillaire aux drogues, et de la rigueur avec laquelle tout le traitement est conduit par le personnel médical et infirmier. Son efficacité ne dépend pas de l'extension ou de la nature des lésions pulmonaires, ni de l'âge ou des conditions physiologiques du malade » (44).

Voici enfin l'opinion de JANCIK : « ... A résoudre, cela veut dire de faire passer quelques règles — au fond très simples, parce que très logiques — dans notre pratique quotidienne, de les appliquer avec sagesse et souplesse, en traitant nos malades, pour éviter ce stade triste et lamentable où nous créons nous-mêmes, par notre pratique, ces mutants désagréables, offensifs et si difficiles à manier que sont les bacilles résistants. Car, disons-le tout de suite, à très haute voix, comme thèse alarmante, c'est le traitement incorrect, le médecin n'appliquant pas les règles fondamentales de la chimiothérapie, ou le malade indiscipliné, qui a créé — et crée encore — les souches résistantes » (162).

A qui sont imputables ces erreurs thérapeutiques ?

La citation de JANCIK résume la réponse à cette question.

La responsabilité du malade est la première explication qui vienne à l'esprit et elle est indéniable. Tous les phthisiologues connaissent les obstacles que mettent certains malades à la bonne marche du traitement. MARTY en a fait, dans sa thèse, une excellente analyse qu'il faudrait rapporter en totalité (190). Nous ne ferons que souligner les plus importants.

— la négligence des uns qui omettent le plus souvent tacitement de se conformer au traitement prescrit (4).

— l'indiscipline ou l'instabilité des autres qui les fait vagabonder d'un établissement de soins à l'autre pour accomplir « leur Tour de France hospitalier », ce qui entraîne invariablement des modifications intempestives du traitement (292). Comment parvenir à guérir un sujet incapable de poursuivre plus de 2 ou 3 mois le même traitement ?

Les récentes enquêtes d'E. BERNARD (40), BRUN (83), FREOUR (132) et OUDET (222), ont également, à des degrés divers, souligné cette indiscipline des malades, ainsi que la difficulté qu'il y a à surveiller ultérieurement le tuberculeux guéri, parce que les dispensaires ne sont pas assez fréquentés.

Mais de façon aussi fréquente, c'est le médecin qui est responsable.

Et ici, on pourrait incriminer le médecin-traitant, non spécialisé, car depuis l'antibiothérapie, nombre de tuberculeux sont soignés par des médecins non phthisiologues. « Mais qu'on ne se hâte pas de rejeter ainsi sur d'autres la responsabilité que porte la majorité d'entre nous » (339). « Le mauvais exemple vient de haut et ceux qui l'ont donné n'ont fait qu'appliquer certains principes de traitement dont on ne dénoncera jamais assez le caractère pernicieux. »

On pourrait multiplier les exemples de dérogation aux règles essentielles de l'antibiothérapie. En voici un tout récent. Portant en première page la mention suggestive « une révolution », l'un des derniers numéros de la Revue « Tuberculose » (éditée par l'Union Internationale contre la Tuberculose), vante les mérites du traitement intermittent (195). Il s'agit d'un traitement ambulatoire comportant l'administration, deux fois par semaine, d'un gramme de streptomycine intra-musculaire et d'une dose unique d'isoniazide. Cette modalité thérapeutique s'adresse, bien sûr, à un pays « en voie de développement » qui ne dispose pas de structures médicales suffisantes. Mais ne doit-on pas redouter que ces principes thérapeutiques, dont on chante les louanges, ne soient rapidement appliqués aux tuberculeux qui, vivant dans nos pays « normalement développés », n'en préféreront pas moins un régime thérapeutique plus souple ?



A ces erreurs thérapeutiques qui ont trait à des tuberculeux, il faut ajouter celles qui consistent à administrer des antibiotiques antituberculeux à des sujets atteints d'affections diverses, mais non tuberculeuses, et pour lesquelles ces antibiotiques ne sont pas indispensables.

Ainsi en est-il des associations Pénicilline-Streptomycine dont il existe de nombreuses préparations commerciales et qui nous paraissent devoir être écartées (14, 92, 168). En effet, leur prescription peut être faite dans deux circonstances différentes : ou bien il s'agit d'une pneumopathie fébrile dont on ignore la nature ou, plus précisément, dont la nature tuberculeuse n'est pas exclue. En cas de tuberculose pulmonaire, on encourt le risque de créer une résistance.

— Mais, à notre avis, l'interdiction demeure, même s'il n'existe aucune suspicion de tuberculose active. En effet, si le sujet a été primo-infecté, il est porteur de bacilles susceptibles, à priori, de développer une résistance. Ici, on ne peut manquer d'objecter que ces bacilles sont habituellement peu nombreux et ne se multiplient pas suffisamment pour être à même d'engendrer une résistance. En fait, il faut bien dire qu'en pratique nous n'en sommes jamais sûrs, et les faits rapportés par BROCARD sont assez troublants à cet égard (52).

Parmi les 459 souches résistant d'emblée étudiées par cet auteur, le taux de résistances à la streptomycine était trois fois plus élevé que celui des résistances à l'isoniazide, et il existait 23 souches résistant à la streptomycine seule, contre 5 à streptomycine-isoniazide. De même, le rapport du Centre d'Etudes sur la résistance primaire en diverses régions de France, a montré 4,4 % des souches résistant à la streptomycine seule, contre 5 à streptomycine-isoniazide (86). Or, comme le souligne BARIETY, l'I.N.H. est habituellement au moins aussi galvaudé que la streptomycine. On peut donc se demander si ces pourcentages de résistance primaire à la streptomycine ne sont pas la rançon de la prescription abusive de cet antibiotique.

C'est pour les mêmes raisons que la prescription d'isoniazide comme anti-dépressif nous paraît condamnable. Un danger peut provenir également de l'administration de certains inhibiteurs de la mono-amine-oxydase qui sont des dérivés pyridiniques, tels l'iproniazide et le niamide. Ils ont une action tuberculostatique à peu près identique à celle de l'isoniazide.

Si nous avons évoqué ce problème au chapitre des échecs, c'est que la résistance déterminée par ces thérapeutiques spécifiques apparaîtra dès le début du traitement, mais n'est pas pour autant une résistance primaire.

LA CONDUITE A TENIR EN CAS D'ECHEC.

Prenons, comme point de départ, le cas du tuberculeux qui est pris en charge, alors qu'il a déjà été traité, et que, pour des raisons diverses, il n'est pas guéri. Nous avons vu que c'était une éventualité très fréquente.

L'attitude thérapeutique adoptée ne peut être fondée que sur les données du diagramme et de l'antibiogramme. Outre leur valeur pronostique, ces deux examens sont ici essentiels, car ils permettent de choisir les antibiotiques demeurés actifs et de constituer des associations efficaces sans courir le risque de laisser l'un de ces antibiotiques à découvert.

On dresse donc le diagramme thérapeutique qui va guider, sans grand risque d'erreur, le choix des médications. Si l'expectoration est bacillifère, l'antibiogramme confirmera (ou plus rarement, infirmera) ultérieurement ses indications.

Envisageons à présent les deux éventualités qui peuvent se présenter :

— le diagramme indique que le traitement antérieur a été orthodoxe et n'a exposé aucun des antibiotiques prescrits à une résistance. C'est le cas le plus favorable ; il s'assimile à celui d'un sujet jamais traité.

— des imperfections apparaissent qui laissent présager une résistance secondaire à un ou plusieurs antibiotiques. C'est alors le problème de la conduite à tenir en présence de cette résistance secondaire que nous allons étudier maintenant.

RESISTANCE SECONDAIRE.

En toute logique, il faudrait déterminer quels sont les antibiotiques qui ont été perdus par un mauvais usage et composer en conséquence la prescription thérapeutique convenable (336). Ce serait l'attitude rationnelle si les antibiotiques étaient d'égale valeur. Il n'en est rien, et lorsqu'on se trouve en présence d'une résistance secondaire, c'est habituellement un ou plusieurs des antibiotiques majeurs dont l'activité est compromise. Nous avons vu que les médications de relais sont bien inférieures au trio majeur dans lequel l'I. N. H. occupe de loin la première place. Sa prédominance est telle que tout le problème est de savoir si cette médication conserve ou non son activité (342).

a) L'efficacité de l'isoniazide demeure. Il faut, bien entendu, l'utiliser en prenant garde de ne l'associer qu'à des antibiotiques demeurés efficaces.

b) A la lecture du diagramme, apparaît une résistance manifeste à l'isoniazide. C'est malheureusement une éventualité fréquente.

A cause de sa suprématie, on ne doit, en toute prudence, renoncer à l'emploi de l'I. N. H. que lorsque son échec est démontré par les faits. C'est la raison pour laquelle la plupart des auteurs (38, 158, 238), préconisent le maintien de l'I. N. H. Mais il faudra formuler une prescription qui tienne compte de la carence probable de cette médication.

En résumé, on peut édicter les deux règles suivantes :

— maintenir les antibiotiques majeurs encore actifs ;

— associer deux antibiotiques de relais sans oublier que leur efficacité est limitée dans le temps et que leur tolérance est souvent mauvaise.

Mais l'attitude, qui consiste à se borner à ajouter un médicament nouveau à ceux anciennement utilisés, est à proscrire (149). En effet, elle équivaut pratiquement à sacrifier ce nouvel antibiotique, auquel une résistance ne va pas tarder à se développer, puisqu'il n'est pas protégé par les médications qui lui sont associées.

Pour traiter « les tuberculoses invétérées », qui sont des tuberculoses chroniques devenues polymédicamenteuses, parce que les médications antibiotiques ont été galvaudées, certains utilisent une modalité thérapeutique particulière.

Il s'agit de la prescription d'une « polychimiothérapie lourde » qui associe habituellement I. N. H. à 4 ou 5 antibiotiques de relais (33, 39, 221). L'efficacité de cette méthode est indéniable, puisque 60,4 % des sujets ainsi traités au cours de l'étude initiale présentaient une expectoration négative dès le sixième mois. Ce résultat est important, ne serait-ce que du point de vue épidémiologique, puisque la masse de tuberculeux qui répandent des bacilles de Koch pluri-résistants est un obstacle à la régression de l'endémie tuberculeuse. Mais négativation n'est pas synonyme de guérison, pas plus qu'amélioration ou stabilisation.

Pour notre part, nous avons habituellement recours à une autre méthode qui consiste à additionner dans le temps les effets de ces antibiotiques de relais dont on sait l'activité limitée, en les utilisant successivement (correctement associés bien entendu). On organise ainsi une sorte « de course de relais » dont on peut espérer qu'elle permettra de parvenir à la guérison, lorsque celle-ci n'est pas trop lointaine (344).

Après avoir prescrit le traitement initial, on attendra l'échéance de l'antibiogramme d'abord, puis du premier contrôle bactériologique et radiologique, soit un délai de deux mois environ (336). Si ces deux éléments sont défavorables, il n'y aura pas lieu de persévérer plus longtemps : il faudra envisager un relais médical ou chirurgical. Si, au contraire, l'évolution favorable dément l'antibiogramme, il faut, sans hésitation, persévérer dans ce traitement.

CHAPITRE VII

La rechute

L'étude des rechutes de la tuberculose pulmonaire est un problème important qui a fait l'objet de l'un des rapports présenté par J. VIDAL au XII^e Congrès National de la Tuberculose (292).

Cette étude doit être précédée d'une mise au point.

Aussi conventionnelles que puissent paraître les frontières qui les séparent (208), il est indispensable de différencier les rechutes des poussées évolutives qui se produisent chez des sujets dont la tuberculose n'était pas guérie, mais présentait seulement un simulacre de guérison. Est-il nécessaire de rappeler, ici, que la disparition des bacilles de Koch de l'expectoration n'est pas un stigmate suffisant de guérison ?

A notre avis, la rechute présuppose, en toute logique, qu'une guérison préalable telle que nous l'avons définie a été constatée. Par conséquent, la rechute n'exclut pas la guérison (20) mais implique, au contraire, qu'elle a préexisté.

Quelle est la définition de la rechute ?

Etienne BERNARD la définit ainsi (23) : nouvelle poussée radiologique et — ou — bactériologique survenant au moins six mois après l'arrêt du traitement de la poussée précédente, ce traitement ayant abouti d'une part, sauf rares exceptions, à une négativation bactériologique, d'autre part à des séquelles radiologiques pouvant être considérées comme cicatricielles ou stabilisées.

Notre Maître considère comme rechute « tout foyer de tuberculose pulmonaire, quelle qu'en soit la localisation, survenant après la guérison apparente d'une atteinte précédente » (271, 292).

Lorsqu'il s'agit de tuberculeux dont on a soi-même constaté la guérison, il suffit de s'assurer qu'aucune reprise évolutive ne s'est

produite au cours des six mois qui ont suivi cette guérison. Lorsqu'il s'agit, au contraire, de malades qu'on n'a pas traités soi-même lors de la première atteinte, on n'a aucune certitude concernant la guérison antérieure. Pour croire à la guérison apparente, on dispose des seuls éléments suivants :

- rapport médical attestant cette guérison ;
- reprise d'une activité professionnelle avec autorisation médicale ;
- suppression des prestations accordées par l'assurance longue durée.

Afin de pallier l'incertitude de ces données, nous pensons devoir porter le délai probatoire post-thérapeutique de six mois à trois ans, c'est-à-dire que nous ne retenons comme rechute vraie que l'incident survenu plus de trois ans après le moment de la guérison déclarée. Il nous semble qu'il est ainsi possible d'être à l'abri de la cause d'erreur constituée par les fausses rechutes qui ne sont que des reprises évolutives d'une tuberculose en réalité jamais guérie.

La fréquence des rechutes est difficile à apprécier avec exactitude, et les pourcentages varient, selon les auteurs, de 7,6 % à 35,7 %. A cette divergence, deux raisons :

— les résultats diffèrent quelque peu tout d'abord suivant que le pourcentage des rechutes est étudié selon un mode descendant « qui consiste à surveiller un assez grand nombre de malades après la fin de leur traitement et à observer les rechutes éventuelles au cours des années suivantes » ; ou selon un mode ascendant « qui consiste à étudier les tuberculeux pulmonaires entrés pour une rechute dans un service spécialisé pendant une certaine période » (E. BERNARD (20, 24). Notre préférence va à la première méthode qui suppose que celui qui observe la rechute avait lui-même constaté la guérison.

— La seconde cause d'erreur dans l'appréciation du pourcentage des rechutes peut provenir de délais d'observations trop courts, ce qui est le cas bien souvent.

Lors de son rapport, en 1958, notre Maître avait relevé dans son service sanatorial, un taux de 12 % de rechutes, dans un délai variable, mais le plus souvent inférieur à 4 ans (292). DELORD (108) indiquait récemment la proportion de 6 % de rechutes, après un recul de neuf ans, parmi les malades qu'il avait eu l'occasion d'expertiser.

La date d'apparition des rechutes. Nos constatations personnelles confirment la prédominance des rechutes au cours de la deuxième année, qui est notée par la plupart des auteurs (5, 23, 208).

Le siège de la rechute est « in situ » dans les 4/5 des cas (298), alors que cette prépondérance n'était pas retrouvée après les divers traitements de la tuberculose autres que les antibiotiques (214).

Les facteurs susceptibles d'influer sur la fréquence des rechutes sont (271, 292) :

— l'âge du malade : il semble que la proportion des rechutes soit plus élevée chez les sujets jeunes.

— l'ancienneté des lésions, à condition qu'elle n'ait pas été l'occasion d'errements thérapeutiques, ne paraît pas exposer aux risques de rechute.

— la forme de tuberculose pulmonaire initiale : c'est la tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse dite commune, qui compte de beaucoup la plus forte proportion de rechutes ; sans doute simplement en raison de sa fréquence relative.

— la durée du traitement initial n'exerce aucune influence manifeste, à la condition qu'elle ait été suffisante pour parvenir au stade de guérison.

— la rapidité avec laquelle a été obtenue la guérison apparente est un bon élément de pronostic. L'infiltrative précocement diffuse est la forme de tuberculose qui guérit le plus rapidement et qui comporte le moins de rechutes.

— les conditions dans lesquelles le traitement a été conduit sont de nature à prédisposer, plus ou moins, aux rechutes et c'est en particulier, un des avantages propres à la cure sanatoriale.

— la qualité du traitement de la première atteinte a également son importance. Sans discuter la réalité de la guérison initiale, nous pensons qu'il y a guérison et guérison, selon que celle-ci a été obtenue en toute orthodoxie ou bien en dépit de toutes les règles, et comme à « l'usure » (321, 328). La guérison n'a donc pas une valeur démonstrative de la qualité du traitement et, si ce dernier a été mal conduit, il constituera un handicap pour le traitement de la rechute (327).

— la nature des séquelles radiologiques constatées en fin de traitement est également à retenir. Nous ne reviendrons pas sur certains aspects radiologiques qui, manifestement, ne permettent pas de parler de guérison et, par conséquent, de rechute. Mais parmi les images proprement cicatricielles, nous avons constaté une prépondérance certaine des rechutes dans les cas où la guérison apparente laissait persister une opacité nodulaire homogène. Par contre, la caverne détergée est un mode de guérison tout à fait favorable.

— enfin, les conditions sociales dans lesquelles se trouvent placés les malades après la fin de la cure sont de nature à réduire ou à majorer le risque de rechute.

En terminant, il convient, cependant, de souligner que si certaines conditions prédisposent plus que d'autres à la rechute, aucune forme de guérison ne met totalement à l'abri de cette rechute.

TRAITEMENT DE LA RECHUTE.

Nous serons assez bref sur ce chapitre, car ce traitement procède des principes thérapeutiques qui ont été, déjà, énoncés.

Il s'agit d'une tuberculose déjà traitée. C'est donc le diagramme qui va donner l'indication essentielle pour le choix des antibiotiques et le pronostic : le traitement antérieur a-t-il été orthodoxe ou non ?

L'antibiogramme complétera ultérieurement les renseignements donnés par le diagramme, mais comme ses résultats ne sont connus qu'à postériori, en pratique c'est sur le diagramme qu'est fondée la prescription thérapeutique initiale.

Deux éventualités peuvent se présenter :

1) Le traitement initial a été correct et rien ne laisse présumer une résistance secondaire : ce cas s'assimile à celui d'une tuberculose traitée pour la première fois, et on prescrira les trois antibiotiques majeurs qui ont conservé leur efficacité.

2) Le traitement initial a permis la guérison mais il comportait, malgré tout, des imperfections qui laissent supposer une résistance secondaire à un ou plusieurs antibiotiques. Nous retrouvons, alors, le cas de la résistance secondaire, et l'attitude à adopter est similaire. Cette éventualité est à peu près aussi fréquente que la première, puisque les statistiques de l'Institut FORLANINI montrent que 52,1 % des sujets qui rechutent ont des bacilles de Koch résistant à un ou plusieurs antibiotiques (184).

Les résultats qu'on peut escompter de ce traitement différent, également, selon les deux éventualités envisagées.

Lorsque le traitement de la première atteinte a été conduit correctement et pendant le temps convenable, la proportion de guérisons des rechutes par antibiothérapie dépasse 89 % (328).

Le taux est, au contraire, nettement inférieur lorsqu'il s'agit de malades dont le traitement initial n'était pas irréprochable.

CHAPITRE VIII

Traitement des formes particulières de tuberculose pulmonaire

1) LES TUBERCULOSES PULMONAIRES « GRAVES » (314).

Il est toujours très difficile de définir les critères de gravité de la tuberculose pulmonaire. Ces critères varient sous l'influence des nouvelles médications antituberculeuses, et une tuberculose, réputée grave aujourd'hui, peut devenir demain une des formes les plus sensibles à une nouvelle méthode thérapeutique. Nous n'en voulons pour preuve que les formes précocement diffuses qui, il y a peu de temps encore, étaient presque toujours mortelles et nous apparaissent aujourd'hui comme les tuberculoses les plus facilement curables par les médications antibiotiques (300).

Mais la nature même de ces critères de gravité varie d'un auteur à l'autre et selon l'appréciation subjective de chacun. Ainsi, AMSLER parle de « gravité différée » dont il donne comme exemple les formes cavitaires bilatérales d'emblée (2).

En dépit de ces réserves, cependant fondamentales, nous envisagerons, pour les besoins de cette étude, les critères de gravité dont faisait état LE BRIGAND (49), à savoir :

- l'étendue lésionnelle,
- l'âge avancé des sujets atteints de tuberculose pulmonaire,
- l'alcoolisme,
- l'hypothèque d'une médication antibiotique antécédente.

Il est bien évident que ces différents critères de gravité peuvent être partiellement ou intégralement réunis chez un même malade. Pour mieux les étudier et en tirer un enseignement valable, nous examinerons les résultats thérapeutiques obtenus à la clinique de Pneumophysiologie dans chacune de ces éventualités.

A. — Résultats thérapeutiques obtenus dans les tuberculoses pulmonaires très étendues.

L'évolution des tuberculoses pulmonaires très étendues a été radicalement transformée par les antibiotiques et ses formes sont devenues, actuellement, parfaitement curables. Toutefois, on a tendance à considérer que cette curabilité est en raison inverse de l'étendue lésionnelle qui est, pour beaucoup d'auteurs, un élément essentiel du pronostic.

« Aussi a-t-on pris l'habitude de classer les formes de tuberculose d'après leur étendue, en adoptant la classification proposée par la *National Tuberculosis Association* qui distingue les tuberculoses limitées, moyennement étendues et très étendues ou tuberculoses graves. Ce faisant, on en vient à rassembler dans un même groupe des formes très dissemblables. »

Dès le début de l'antibiothérapie, notre Maître (258) avait souligné la nécessité de distinguer, parmi les formes très étendues, celles qui manifestent une étonnante précocité de la diffusion lésionnelle et qui sont très favorablement influencées par le traitement. Avec un plus long recul, il était intéressant de vérifier si cette distinction trouvait sa justification dans un bilan établi à lointaine échéance et si elle se montrait susceptible d'étayer le pronostic.

Pour ce faire, une étude fut consacrée à 114 malades porteurs de tuberculoses très étendues, parmi un groupe de 231 tuberculeux tout-venants des deux services hospitalier et sanatorial (300) (étaient considérées comme très étendues les lésions tuberculeuses qui, radiologiquement, intéressaient au moins la moitié des champs pulmonaires et, dans bien des cas, leur quasi-totalité).

Au terme du traitement, on enregistrait 65 guérisons apparentes, soit 56,5 %. Or, ce pourcentage est comparable à celui obtenu pour l'ensemble des 231 malades qui était de 54,1 % et supérieur au taux de guérison enregistré chez les 117 autres malades porteurs de tuberculoses limitées (51 %).

Les tuberculoses très étendues avaient donc guéri plus souvent que les tuberculoses peu ou moyennement étendues. Une telle constatation pouvait paraître paradoxale, mais un examen plus détaillé des résultats donnait une explication satisfaisante.

Il y a lieu, en effet, de distinguer deux groupes parmi les tuberculoses très étendues (314) :

- les tuberculoses précocement diffuses, c'est-à-dire les tuberculoses chez lesquelles l'étendue lésionnelle est d'emblée maximale,

- et les tuberculoses ulcéro-caséieuses très étendues qui, initialement limitées, ne sont devenues très étendues que par aggravation secondaire de la maladie.

Or, dans le lot de 114 malades, nous constatons que 72 tuberculoses précocement diffuses comportaient 49 guérisons, soit 69 %. alors que parmi les 42 tuberculoses ulcéro-caséieuses très étendues, 16 seulement parvenaient au stade de guérison, soit 37 %.

On s'explique alors que le pourcentage de guérisons plus élevé, enregistré dans l'ensemble des tuberculoses très étendues, n'est dû en définitive qu'au pronostic particulièrement favorable des formes précocement diffuses, dont la sensibilité aux médications antibiotiques est réellement remarquable.

On peut donc conclure en affirmant que l'étendue lésionnelle, telle qu'elle est communément définie, n'est pas un facteur péjoratif de pronostic. Dans le groupe des tuberculoses très étendues, seule la tuberculose ulcéro-caséieuse commune mérite une place à part, car c'est la seule pour laquelle l'étendue lésionnelle représente un facteur aggravant du pronostic.

Il faut savoir que les résultats thérapeutiques dépendent non pas tant de l'étendue lésionnelle que de la forme même de la tuberculose et, pour tout dire, de sa sensibilité aux agents antibiotiques.

Dans la mesure où cette sensibilité est intacte, il ne nous paraît pas nécessaire de modifier le traitement (2).

B. — Résultats thérapeutiques obtenus dans la tuberculose des sujets âgés.

Deux remarques doivent être faites avant d'aborder ce chapitre.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que, depuis plusieurs années, l'âge de la tuberculose tend à reculer, et les sujets au-delà de la cinquantaine sont de plus en plus nombreux (136, 160, 210, 228).

L'autonomie de la tuberculose de la cinquantaine est une notion qui paraît actuellement incontestable (128, 181, 293, 321). On pourrait en effet supposer à priori que la tuberculose constatée au-delà de 50 ans n'est que le réveil d'une atteinte plus ancienne. Or, dans la grande majorité des cas, il n'en est rien, puisqu'elle se présente sous une forme primitive autonome (87 % des cas).

Faut-il penser que cette atteinte tuberculeuse à un âge plus avancé de la vie est de nature à modifier le pronostic ?

Dès le début de l'antibiothérapie, frappé par la particulière curabilité de la tuberculose de la cinquantaine, notre Maître avait fait état, dans une première publication (293, 302) de résultats très favorables. Mais, comme cette constatation allait un peu à l'encontre de l'opinion admise, une nouvelle étude fut consacrée à ce problème (324).

Elle avait trait à un groupe de 155 malades âgés de plus de 50 ans et traités selon les modalités habituelles de l'antibiothérapie. Parmi ces malades, 129 seulement ont pu être surveillés jusqu'au terme de la cure et permettent d'apprécier les résultats du traitement. Il faut préciser que ces sujets présentaient des formes de tuberculoses apparemment graves, puisqu'il s'agissait de tuberculoses moyennement ou très étendues dans 73 % des cas.

Voici les résultats obtenus au terme de la cure : sur 129 malades, 104 étaient guéris (soit 81 %) ; c'était un pourcentage inespéré. Comme toujours, les résultats étaient meilleurs dans le Service sanatorial (83 % de guérisons), que dans le Service hospitalier (79 %) (329). Ces chiffres ne nous incitent guère à partager le pessimisme de certains sur le pronostic défavorable de la tuberculose après la cinquantaine. Les raisons invoquées pour expliquer ce mauvais pronostic (diagnostic trop tardif, affections associées, formes étendues), ne nous paraissent pas constituer dans tous les cas des obstacles insurmontables.

Apparemment grave au moment où on la découvre pour les raisons précitées, la tuberculose après la cinquantaine bénéficie en réalité de deux circonstances favorables (329).

En effet, le pourcentage de guérisons atteint 90 % si on élimine, dans l'interprétation des résultats que nous venons de donner, la cause d'erreur représentée par l'existence d'un traitement antérieur. Nous avons vu quelle hypothèque peut représenter, pour le pronostic, ce traitement antérieur. Effectivement, on ne compte que 50 % de guérisons pour le lot des malades déjà traités (293). Cette instructive confrontation des chiffres permet de comprendre l'étonnant pourcentage de guérisons obtenu chez les malades âgés. C'est avant tout parce qu'ils n'ont pas galvaudé une thérapeutique majeure avant d'arriver dans le Service. Parmi eux, en effet, 25 % seulement (au lieu de 63 % pour l'ensemble de nos malades) avaient subi un début de traitement. « Il nous plaît de retrouver une fois encore, à propos de la tuberculose de la cinquantaine, la valeur considérable et certainement essentielle que représente la virginité antibiotique dans le succès de la thérapeutique. » (324).

La seconde raison de succès nous paraît résider également dans des facteurs tenant à l'âge (302, 329). En effet, les personnes âgées acceptent plus facilement l'hospitalisation que les sujets jeunes : cette hospitalisation est habituellement plus rapide. Enfin, la discipline de cure est meilleure, puisque les départs prématurés, contre avis médical, sont trois fois moins fréquents chez les malades âgés de plus de 50 ans.

Une récente étude, très documentée, de MOREL et ses collaborateurs (210), réunissant 250 observations de tuberculoses pulmonaires après 60 ans, a confirmé le bon pronostic de ces formes. En effet,

bien que les tuberculoses observées aient été le plus souvent découvertes tardivement, bilatérales (75 % des cas), excavées (80 %) et bacillifères (90 %), ces auteurs ont enregistré des résultats très favorables au cours de la période la plus récente (1958-1963) qui correspond à une antibiothérapie conduite selon les normes actuelles.

Ils ont pu constater en particulier que la mortalité par tuberculose et le nombre de rechutes avaient déchu de façon significative au cours de ces dernières années, c'est-à-dire depuis que les règles du traitement sont exactement codifiées. « Elle (l'antibiothérapie) aboutit à réduire considérablement les décès par tuberculose au point que l'évolution fatale n'est plus liée, de nos jours, qu'à des affections non tuberculeuses (cancers, maladies cardio-vasculaires) hormis, bien sûr, les cas de patients arrivés en état de cachexie et décédés peu après leur admission » (210).

C. — Résultats thérapeutiques obtenus chez les tuberculeux porteurs de tares associées.

L'éthylisme est une des préoccupations majeures des phtisiologues dont beaucoup affirment qu'il empêche les tuberculeux de guérir (254).

Avant tout, il faudrait s'entendre sur ce qu'on entend par tuberculeux éthylique. Quels sont les critères ? L'appréciation, très largement personnelle diffère sans doute beaucoup d'un auteur à l'autre.

En second lieu, on peut se demander si l'intoxication éthylique agit en débilitant le terrain et aggrave, par les troubles métaboliques qu'elle provoque, une tuberculose originellement curable, ou si, en modifiant le comportement psychologique et social du malade, elle crée seulement des conditions de cure inhabituelles qui vont rendre cette thérapeutique inopérante. Une enquête menée dans le Service nous a permis de répondre en partie à cette question.

Il est difficile de donner une statistique globale des résultats obtenus dans le traitement de la tuberculose chez les éthyliques.

Il s'agit en effet de malades instables et indisciplinés, qui interrompent souvent la cure avant que les critères de guérison ne soient acquis. De ce fait, il est malaisé de réunir un groupe homogène, correctement traité de bout en bout. Nous avons pu constater cependant que, pour le petit nombre de sujets, éthyliques notoires, qui ont bien voulu accepter le traitement jusqu'à son terme, le pourcentage de guérisons était voisin de celui que nous obtenons avec les autres malades.

Malheureusement, dans la pratique courante, les conditions de cure qui permettent un tel pourcentage de guérisons sont exceptionnellement réalisées.

Voici, en effet, nos constatations, pour ce qui concerne l'indiscipline de cure des éthyliques :

1° Parmi les *malades chroniques* non guéris dont la tuberculose évolue depuis plus de trois ans, le pourcentage des malades éthyliques est toujours plus important que le pourcentage des sujets non tarés. Ce pourcentage est en effet de 61,5 % dans un groupe de 103 malades étudiés.

2° Le lot des malades quittant notre service contre avis médical est surtout composé d'éthyliques. Alors qu'en moyenne 40 % des malades quittent l'hôpital avant la fin du traitement antibiotique, ce taux atteint 60 % quand il s'agit de malades alcooliques.

3° La conséquence de ce comportement est évidemment une succession d'hospitalisations multiples. Si nous prenons pour référence cinq hospitalisations successives dans cinq établissements de cure différents, nous constatons que dans un lot de malades non éthyliques admis dans notre service, 15 % pouvaient se targuer d'une telle performance, alors que le pourcentage atteint 30 % chez les éthyliques.

Il semble donc que, si l'intoxication éthylique constitue un facteur aggravant indiscutable, elle ne soit pas directement en cause. Elle rend simplement plus fréquente l'indiscipline des malades. Par contre, ceux qui, en petit nombre à la vérité, veulent bien se soumettre, de bout en bout, à la cure antibiotique, ont des chances de guérison égales à celles de l'ensemble des malades (53).

Quant au diabète, est-il besoin de souligner qu'il ne fait plus obstacle à la guérison de la tuberculose (2, 81) ?

Les travaux très documentés de BRUN (81) et de LAMY (174) ont montré que la tuberculose, chez le diabétique, revêt des aspects cliniques et évolutifs particuliers. Sur le plan clinique en effet, ces auteurs ont observé plus fréquemment des formes destructrices (cavernes géantes ou multiples, évidements, voire poumon détruit) et des formes condensantes qui aboutissent à la formation de foyers denses uniques ou multiples. Pour ce qui concerne les aspects évolutifs, LAMY a souligné la fréquence des formes aiguës (15 cas sur 55 observations). Malgré ces caractères particuliers qui peuvent donner à la tuberculose du diabétique un certain aspect de gravité, la guérison (qui nécessitera peut-être une surveillance plus attentive et sera obtenue plus lentement) nous paraît accessible.

Il semble, en effet, d'après les études de BRUN et de LAMY, que, lorsque les difficultés inhérentes au diabète (équilibre glucidique, affections vasculaires, obésité), sont surmontées, le pronostic de la

tuberculose elle-même est favorable : « ... l'antibiothérapie garde la même action et donne aux diabétiques autant de chances de guérison qu'aux non-diabétiques, bien entendu à la condition que le diabète soit parfaitement équilibré et que les antibiotiques soient utilisés correctement » (P. LAMY) (174).

D. — Résultats thérapeutiques obtenus chez les tuberculeux qui ont déjà été soumis antérieurement à une thérapeutique antibiotique.

Puisqu'il a déjà été largement évoqué à propos du pronostic, nous ne reviendrons pas sur le facteur de gravité que constitue l'hypothèque d'une antibiothérapie antécédente.

« Le seul facteur de gravité, et statistiquement le plus évident, n'est pas, en définitive, inhérent à la maladie elle-même. Il se trouve artificiellement créé soit par l'indiscipline du malade, soit par l'ignorance du médecin auquel incombe la mise en train du traitement. »

Voici enfin, pour clore ce chapitre des « tuberculoses pulmonaires graves », une opinion de KREIS : « Des facteurs métaboliques, comme le diabète, ou généraux, comme l'âge, l'éthylisme, etc. sont capables d'aggraver l'évolution d'une tuberculose abandonnée à elle-même. Ils n'interviennent plus si cette tuberculose est traitée par les antibacillaires : à ce moment, seules comptent les conditions de contact entre le germe et le médicament (170). »

2) RESULTATS DU TRAITEMENT SELON LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES.

A. — FORMES AIGUES.

LA GRANULIE AIGUE.

La granulie aiguë a vu son évolution et son pronostic transformés par le traitement antibiotique, à condition que ce dernier intervienne en temps opportun. C'est donc un des rares cas en matière de tuberculose où il existe une urgence thérapeutique. C'est également une éventualité où le recours à la corticothérapie associée est indiqué. Elle a un effet remarquable sur la symptomatologie et doit permettre une évolution favorable.

LA PNEUMONIE TUBERCULEUSE.

La pneumonie tuberculeuse est devenue une forme quasiment exceptionnelle de tuberculose ; l'antibiothérapie en a conjuré l'évolution mortelle (149). Mais il était intéressant, « avant qu'elle ne

devienne bientôt une forme historique de la tuberculose », d'envisager les modalités de l'évolution sous traitement et de dresser le bilan des résultats. Une première étude fondée sur l'analyse de 10 observations réparties en deux lots identiques, selon qu'elles étaient antérieures ou postérieures à l'année 1952, date de l'avènement de l'isoniazide, permit de constater (286) :

1° La remarquable curabilité de la pneumonie tuberculeuse non excavée. Tous les cas observés avaient parfaitement guéri sans exception, de la même manière et avec autant de régularité avant et après 1952. Le fait que la guérison ait été obtenue dans tous les cas, à une époque où on n'utilisait que la streptomycine et pendant une courte période, démontre à l'évidence la curabilité remarquable des lésions au stade pré-ulcératif. On ne peut que conclure à la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoces de la pneumonie tuberculeuse.

2° Ces bons résultats étaient à opposer à l'échec constant des antibiotiques dès que la pneumonie s'est excavée ; ce qui se produit précocement, avant la fin du premier mois d'évolution. Dans tous les cas, le traitement n'était jamais parvenu à cicatriser les lésions cavitaires, que ce soit avant ou après 1952. Les caractères de ces cavités persistantes ne permettaient pas de les considérer comme des cavernes détergées ; d'ailleurs, leur activité lésionnelle était confirmée par la persistance jamais démentie des bacilles de Koch dans l'expectoration. Toutes les tentatives de collapsothérapie se soldaient par un échec. En présence de ces cavernes résiduelles, la seule indication thérapeutique rationnelle était donc l'exérèse, que l'étendue lésionnelle obligeait à pratiquer assez large. Comme une communication ultérieure le confirmait (286), il apparaissait donc qu'un facteur anatomique local conditionnait l'échec thérapeutique. Effectivement, l'examen histologique de pièces d'exérèse de cavernes résiduelles illustrait bien cet obstacle anatomique à la réparation tissulaire (288).

Mais, quelques mois plus tard, le traitement antibiotique, précocement institué d'une pneumonie tuberculeuse excavée, permettait d'obtenir la fermeture cavitaire considérée jusqu'alors comme impossible (287). Deux observations récentes ont permis de faire la même constatation (346).

Il convient donc de modifier ainsi la règle de l'incurabilité de la pneumonie tuberculeuse excavée : lorsque la perte de substance est récente et de faible volume, elle peut être guérie par le traitement médical dans un délai plus ou moins court, selon la rapidité de prescription de ce traitement.

LA BRONCHO-PNEUMONIE TUBERCULEUSE AIGUE.

Parmi une quarantaine d'observations de broncho-pneumonies tuberculeuses aiguës recueillies dans le Service, 22 seulement ont trait à des malades suivis jusqu'au terme de la cure et illustrent l'évolution de cette forme sous antibiotiques.

Cette évolution est habituellement assez longue, car la broncho-pneumonie tuberculeuse est très lente à guérir. Voici quel était le bilan au terme du traitement (299) : 17 cas de guérison sur 22. Cette proportion confirme leur bon pronostic. Cependant, à deux exceptions près, persistaient des séquelles, constituées soit par des reliquats cicatriciels de lésions broncho-pneumoniques (nodules fibreux, traversées opaques), soit par des lésions secondaires au processus de cicatrisation (bulles d'emphysème, bronchectasies). Pour ce qui concerne les échecs, au nombre de cinq, il s'était agi deux fois d'une évolution fatale, (dans un cas le traitement avait été prescrit trop tardivement). Pour les trois autres malades, l'échec consistait en la persistance de lésions résiduelles en activité après extinction de la phase aiguë de la maladie.

B. — LES FORMES CHRONIQUES.

LES FORMES DIFFUSES PRECOCES (270).

Le qualificatif précoce ne doit pas être entendu ici dans le sens qui lui est prêté pour désigner une tuberculose survenant au début de la période tertiaire. Il signifie seulement qu'il s'agit de tuberculoses précocement diffuses.

J. VIDAL a réuni, comme en un triptyque, trois variétés de formes diffuses précoces de tuberculose pulmonaire chronique. Il s'agit de la granulie froide, la broncho-pneumonie froide et de l'infiltrative précocement diffuse.

Trois caractères fondamentaux définissent ces formes diffuses précoces :

1° La diffusion des lésions, qui couvrent d'emblée la presque totalité des champs pulmonaires à un stade tout proche du début apparent de la maladie. C'est une éventualité assez inhabituelle, puisque la tuberculose pulmonaire chronique est le plus souvent circonscrite.

2° La précocité de cette diffusion qui est loin, d'ailleurs, de constituer toujours un élément de gravité.

3° La discordance entre les signes radiologiques dont l'importance est manifeste, et la symptomatologie, toujours discrète.

La granulie froide.

La première description en a été donnée en 1924 par BURNAND et SAYE. Il s'agit d'un syndrome essentiellement radiologique caractérisé par une image micronodulaire typique, étendue aux deux champs pulmonaires et initialement exclusive de toute autre anomalie radiologique. La symptomatologie clinique est si pauvre qu'on peut la considérer comme inexistante. C'est ce contraste même qui fait poser le diagnostic : une radiographie a été pratiquée, on découvre une miliaire que le contexte clinique dément : c'est une granulie froide.

Une étude groupant 25 observations recueillies à la clinique de Pneumo-phthisiologie, a pu préciser les limites, les caractères évolutifs et le traitement de la granulie froide (280).

La granulie froide est certainement la plus bénigne des trois variétés précocement diffuses de la tuberculose pulmonaire chronique.

En effet, dans l'étude réalisée, les malades se répartissent en deux lots, les uns traités par les antibiotiques, les autres soumis simplement à la cure hygiéno-diététique. Quel que soit le mode de traitement, les résultats obtenus n'ont pas été sensiblement différents et n'ont pas fait apparaître une supériorité nette des antibiotiques sur la cure sanatoriale simple. En outre, à l'inverse de ce qui est observé dans l'infiltrative précocement diffuse, les antibiotiques n'agissent qu'avec beaucoup d'inconstance sur les lésions cavitaires qui paraissent leur résister. Par conséquent, bien que, actuellement, cette forme de tuberculose fasse l'objet d'un traitement, il est démontré que la granulie froide est apparue, dans son évolution immédiate, assez bénigne pour qu'on puisse limiter le traitement à la cure hygiéno-diététique.

Dans la majorité des cas, l'évolution se fait vers la fibrose (aspect réticulé résiduel), mais elle aboutit quelquefois à un nettoyage complet.

La broncho-pneumonie froide.

A quelques semaines d'intervalle, P. BOURGEOIS et L. LAMY d'une part (47), J. VIDAL d'autre part (257), ont isolé, en 1944, cette forme particulière de tuberculose pulmonaire caractérisée par un aspect radiologique macronodulaire diffus de broncho-pneumonie, contrastant avec une évolution à la fois apyrétique et anormalement prolongée. Ces deux derniers critères sont indispensables pour différencier cette forme clinique des formes simplement apyrétiques, mais d'évolution rapide, et des formes prolongées et fébriles.

« La broncho-pneumonie tuberculeuse froide est à la phtisie galopante ce qu'est la granulie froide de BURNAND et SAYE à la granulie classique » (257).

L'aspect radiologique, au premier abord très alarmant, est en désaccord avec l'absence de symptômes généraux, la discrétion des symptômes physiques et fonctionnels et la lenteur d'évolution. Malgré son caractère prolongé, cette évolution était toujours fatale autrefois, mais elle a été transformée depuis l'avènement des antibiotiques (322).

Pour un lot de 6 observations, le traitement avait entraîné la guérison dans tous les cas sans exception, mais 4 fois sur 6, persistaient des séquelles, surtout des cavernes détergées (3 cas). La durée moyenne du traitement avait été de 9 mois, bien inférieure par conséquent à celle qui était nécessaire dans les formes aiguës.

La tuberculose infiltrative précocement diffuse (I.P.D.).

L'I. P. D. constitue le troisième élément du triptyque des formes diffuses précoces.

C'est en 1945 que l'école lyonnaise, avec DUFOURT, a proposé la dénomination de « tuberculose pulmonaire infiltrative diffuse précoce », puis de « tuberculose infiltrative diffuse hématogène » pour « rassembler sous un même vocable des faits en réalité assez disparates, tant pour ce qui concerne la forme évolutive que l'aspect radiologique. » (275).

En effet, dans les descriptions données par l'école lyonnaise, on trouve des formes tantôt aiguës, tantôt chroniques. Du point de vue radiologique, il s'agit de lésions polymorphes, multiples plutôt que diffuses.

La conception de notre Maître, s'écarte de celle des auteurs lyonnais. Pour lui, « la forme infiltrative diffuse précoce de la tuberculose pulmonaire chronique est caractérisée par la diffusion précoce de lésions infiltratives qui occupent la presque totalité des champs pulmonaires et dont l'impressionnante étendue contraste avec un état général satisfaisant et une symptomatologie très réduite » (268).

Le mode évolutif constitue un autre caractère particulier de cette forme. En effet, abandonnée à elle-même, elle est lentement mais implacablement évolutive. A l'inverse des autres formes diffuses précoces de la tuberculose pulmonaire chronique, la cure hygiéno-diététique seule s'avère ici impuissante, et un processus ulcératif apparaît rapidement, qui aboutit à une évolution fatale.

Au contraire, et c'est la particularité de l'I. P. D., l'évolution sous traitement antibiotique est remarquablement favorable (275). Cette curabilité avait été manifestement démontrée dès l'utilisation de la Streptomycine (273).

Le nettoyage radiologique de l'infiltrat est très rapide et s'effectue en quelques semaines, si bien que le pronostic a été transformé par les antibiotiques et que l'étendue lésionnelle ne saurait être considérée comme un élément défavorable.

LA TUBERCULOSE PSEUDO-TUMORALE.

Il s'agit d'une forme de tuberculose pulmonaire dans laquelle les dossiers cliniques, bactériologiques, radiologiques (opacité d'aspect néoplasique) et quelquefois des examens bronchoscopiques et cytologiques font porter le diagnostic erroné de cancer broncho-pulmonaire primitif, infirmé par l'évolution ou l'examen anatomique (213).

Anatomiquement, ces formes sont différentes des tuberculomes et autres foyers ronds tuberculeux.

A propos de dix observations colligées dans la thèse de VINCENT, nous avons pu préciser et rappeler certains caractères de cette forme de tuberculose très différente des formes classiques de tuberculose pulmonaire (353).

L'âge, le sexe, les manifestations cliniques, l'aspect radiologique, la négativité habituelle des examens bactériologiques, parfois d'autres examens complémentaires évoquent une tumeur broncho-pulmonaire maligne. Même la palpation peropératoire du parenchyme pulmonaire donne une impression de cancer.

L'évolution se fait à plus ou moins longue échéance vers l'ulcération.

Le diagnostic en est très difficile.

Cette forme pseudo-tumorale, qui trouve son unité dans le piège diagnostique qu'elle tend, ne correspond pas à une entité anatomique. Macroscopiquement, il s'agit le plus souvent d'une juxtaposition de nodules tuberculeux, mais les aspects histo-pathologiques sont variés.

Il semble que la meilleure attitude thérapeutique soit l'exérèse chirurgicale, si un traitement antibiotique préalable n'entraîne pas une amélioration suffisante (348).

La conclusion de cette étude nous paraît se dégager assez simplement.

« Pas de trêve pour la tuberculose », tel était le thème choisi pour la *Journée mondiale de la Santé* du 7 avril 1964, consacrée à la lutte antituberculeuse. Pour la France, le mot d'ordre mis en exergue par Et. BERNARD était : « Effort renouvelé. »

« Effort renouvelé » a un sens qu'il faut préciser. Il n'est pas question de proposer l'accroissement de l'infrastructure que nous possédons. Le nombre des dispensaires, des sanatoriums, des préventoriums, des centres hospitaliers répond aux besoins, à condition que leur équipement soit modernisé et qu'ils disposent d'un personnel suffisant. Nous ne manquons, par ailleurs, ni de médicaments ni de médecins. En fait, toutes les armes du combat sont à notre disposition. » (Et. BERNARD. Académie de Médecine — Séance du 7 avril 1964.)

Effectivement, nous ne manquons ni de médicaments ni de médecins, et toutes les armes du combat sont bien à notre disposition.

Les deux lignes directrices de cette thèse, souvent exprimées par notre Maître, sont justement « l'efficacité totale de l'antibiothérapie dans la tuberculose pulmonaire » (330), et « la raison de nos mécomptes dans la lutte antituberculeuse » (339).

Nous nous sommes efforcé d'illustrer ces deux propositions qui ne sont paradoxales qu'en apparence, car elles correspondent à ce qu'il est possible d'obtenir, et ce que nous obtenons en réalité. Elles nous paraissent assez bien résumer notre thèse et en souligner l'esprit.

L'erreur se répète toujours dans l'action ; c'est pourquoi on doit répéter inlassablement le vrai dans les mots.

GOETHE

Bibliographie (1)

1. — AMSLER R. — La tuberculose pulmonaire après 70 ans. *Sem. des Hôp.* 1965, n° 10, 580-586.
2. — AMSLER R. — Le traitement quadruple des formes graves de la tuberculose pulmonaire. *Sem. des Hôp.* 1966, n° 20, 1273-1274.
3. — BARIETY M. et PAILLAS J. — Les prélèvements bronchiques dans la recherche du bacille de Koch. *Rev. de la Tub.* 1944-45, 9, n° 11-12, 337.
4. — BARIETY M. et CHOUBRAC P. — La négligence, cause majeure des reprises évolutives de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Rev. Tub. Pneum.* 1958, 22 ; n° 4, 349-361.
5. — BARIETY M., CHOUBRAC P. et SERFATI M. — Un problème toujours actuel : les rechutes en tuberculose pulmonaire. *Rev. du Prat.* 1960, X, n° 3, 259-265.
6. — BARIETY M. — Discussion colloque II^e Rapport. XIII^e Congrès National Tuberculose, Alger 1961. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 9 et 10, 1079.
7. — BARIETY M., LESOBRE R. et OURY M. — L'aspiration bronchique dans le diagnostic des affections cancéreuses et non cancéreuses des bronches et du poumon. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 5 et 6, 463-484.
8. — BARIETY M., BONNIOT DE RUISSELET R. et SAINT-PAUL M. — Etude de la résistance d'emblée des bacilles de Koch aux bactériostatiques chez 100 malades nouvellement dépistés. *Rev. Tub. Pneum.* 1962, 26, n° 4, 397-416.
9. — BARIETY M., BROCARD H., CHOUBRAC P. — Comment prescrire les tuberculostatiques ? 1 vol. L'expansion, éditeur 1962.
10. — BARIETY M., COURY Ch. — Les médicaments antituberculeux dits de relais. Eléments d'une éventuelle hiérarchie. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1965, 116, n° 15, 1541-1566.
11. — BARIETY M. — Le traitement d'attaque classique de la tuberculose de l'adulte. *Pres. Méd.* 1966, 74, n° 43, 2211-2214.

(1) Cette bibliographie ne comporte que les références citées dans la thèse.

12. — BARIETY M., RULLIERE R. et HAIAT R. — Le 1321 Th. Expérience de 100 cas. *Rev. Tub. Pneum.* 1966, 30, n° 4, 361-372.
13. — BARIETY M., RULLIERE R. et HAIAT R. — Le 1321 Th. Incidents observés : toxicité ou coïncidence ? *Rev. Tub. Pneum.* 1966, 30, n° 2 et 3, 205-218.
14. — BARIETY M., BONNIOT R., BONNAUD G. et SAINT-PAUL M. — Les tuberculoses à bacilles d'émblée résistant à l'I.N.H. et à la S.M.Y. *Rev. Tub. Pneum.* 1966, 30, n° 9 et 10, 973-994.
15. — BAUSSAN P., VAILLE M., VALEYRE J. et ARVEILLER Y. — Etude statistique comparative de 300 dossiers de 1944 et de 300 dossiers de 1954-1955 concernant des malades hospitalisés au Sanatorium de Champcueil. *Rev. de la Tub.* 1957, n° 3, 361.
16. — BENDA R., MORELEC R. et GUILBERT. — Taux de concentration, dans le sang, de l'I.N.H. administré per os sous forme d'une triple dose quotidienne de 250 mg. *Rev. de la Tub.* 1953, 17, n° 10 et 11, 1067-1070.
17. — BENDA R., KAHN M., LEFEVRE J.-P. et MORELEC R. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'I.N.H. à doses élevées. *Rev. de la Tub.* 1954, 18, 747-755.
18. — BENDA R., FRANCHET F., ORINSTEIN E. et DELAVILLE M.-R. — A propos de la résistance des bacilles chez les tuberculeux pulmonaires non encore traités par les antibiotiques. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 4, 430-433.
19. — BERNARD E., HAUTEFEUILLE C. et BERNARD D. — Quelle conduite tenir à l'égard des lésions tuberculeuses minimales du poumon ? *Pres. Méd.* 1953, 61, 1001.
20. — BERNARD E., THIBIER R. et PRETET S. — Sur la rechute de la tuberculose pulmonaire traitée par chimiothérapie. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1955, XXV, 263.
21. — BERNARD E. — Evolution des traitements de la tuberculose pulmonaire. *Feuil. du Prat.* 1956, n° 5-9.
22. — BERNARD E., KREIS B., PARIENTE D. et VOIVODICH. — *Bull. Un. Inter. Tub.* 1957, XXVII, 242-244 et 257-258.
23. — BERNARD E., PIERON R., LUNEL J., BAROIS A. et FABRE Ch. — Les rechutes de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Prat.* 1958, VIII, n° 2, 117-124.
24. — BERNARD E., PIERON R., FABRE Ch. et PRETET S. — Les rechutes après chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1959, n° 4, 615-631.
25. — BERNARD E., JARNIOU A.-P., ISRAEL L., ENJALBERT M. et FABRE Ch. — Résultats comparés de l'I.N.H. utilisé à doses différentes (5 et 15 mg par kg de poids). *Rev. Tub. Pneum.* 1959, 23, n° 1, 22-35.
26. — BERNARD E. — Discussion Soc. fr. Tub. Séance du 11.6.1960. *In Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 7 et 8, 875.

27. — BERNARD E., JARNIOU A.-P., ISRAEL L., ENJALBERT M. et FABRE Ch. — Traitement de la tuberculose pulmonaire. Les doses fortes d'I.N.H. *Pres. Méd.* 1960, 68, n° 7, 209-210.
28. — BERNARD E. — Par quels moyens rendre plus efficace la lutte antituberculeuse ? Journées de Pneumo-phtisiologie de l'Hôpital Laënnec, 1960. *In Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 7-8, 731.
29. — BERNARD E. et ISRAEL L. — Traitement des tuberculeux pulmonaires avec bacilles résistant aux médicaments antituberculeux majeurs. *Rev. Prat.* 1961, XI, n° 3, 243-252.
30. — BERNARD E. — Etude analytique des résultats obtenus par les bactériostatiques dans le traitement de 300 tuberculeux pulmonaires « neufs ». XIII^e Congrès Nat. Tub. Alger, 1961. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 9-10, 858.
31. — BERNARD E., ISRAEL L., PARIENTE D. et SAUSY J. — Taux d'I.N.H. libre résiduel et résultats thérapeutiques chez 104 tuberculeux pulmonaires neufs. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 4, 319-337.
32. — BERNARD E., GAMAIN B. et TIP-MAN. — Les séquelles fonctionnelles de la tuberculose pulmonaire traitée par chimiothérapie. *Pres. Méd.* 1963, 71, 1593-1596.
33. — BERNARD E., ISRAEL L., PARIENTE D. et WEIL B. — Résultats favorables de la chimiothérapie antibacillaire sextuple dans les tuberculoses pulmonaires invétérées. *Rev. Tub. Pneum.* 1963, 27, n° 2-3, 197-216.
34. — BERNARD E. et KREIS B. — Les nouveaux tuberculostatiques. *Min. Méd.* 1963, 54, 2114-2116.
35. — BERNARD E. et PIERON R. — L'utilisation des médicaments antibacillaires. *Cahiers Coll. Méd. Hôp. Paris*, 1964, 5, n° 4, 241.
36. — BERNARD E., KREIS B., PARIENTE D. et PRETET S. — Fréquence de la résistance primaire observée à la Clinique de Pneumo-phtisiologie de l'Hôpital Laënnec de 1957 à 1962. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 1, 172-176.
37. — BERNARD E. et KREIS B. — La résistance du bacille de Koch aux médicaments antibacillaires. Problèmes biologiques, cliniques et thérapeutiques. Rapport XIV^e Congrès Nat. Tub. Nantes, 1964. 1 Vol. Masson et Cie, éditeurs.
38. — BERNARD E. et KREIS B. — Les conséquences pratiques de la résistance primaire des bacilles de Koch aux médicaments antibacillaires. *Rev. Prat.* 1965, XV, n° 3, 275-282.
39. — BERNARD E., ISRAEL L., CHAPELLE M. et FARZANEH N. — Les médicaments de relais dans le traitement des tuberculoses pulmonaires chroniques. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1965, 116, n° 15, 1619-1626.
40. — BERNARD E., PRETET S. et ABAD^e M^{me}. — Enquête sur le devenir médico-social de tuberculeux pulmonaires traités pour la première fois. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 7-8, 503-558.

41. — BERNARD E. et ISRAEL L. — Les résultats bactériologiques de la chimiothérapie antibacillaire chez les tuberculeux pulmonaires traités pour la première fois. Conséquences pratiques. *Rev. Prat.* 1967, XVII, n° 3, 305-312.
42. — BERNOU A. — Attitude thérapeutique en face des cavernes dites détergées. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 11, 875-898.
43. — BIEHL J.-P. et VILTER R.-W. — Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *J.A.M.A.*, 1954, 156, n° 17, 1549-1552.
44. — BIGNALL J.-R., CROFTON J. et RIST N. — Résultats de la première expérience internationale de chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire. *Bull. Un. Int. Tub.* 1964, XXXIV, n° 2.
45. — BOIRON H. — Les polynévrites dues à l'Isoniazide. *Sem. Hôp.* 1955, n° 64, 3396.
46. — BONNIOT DE RUISSELET R. — Traitement actuel de la tuberculose pulmonaire. *Progrès Méd.* 1965, n° 19, 769-776.
47. — BOURGEOIS P. et LAMY L. — Broncho-pneumonie lobulaire tuberculeuse froide associée à un mal de Pott dorsal. Evolution prolongée et favorable. *Sem. Hôp. Paris*, 1944, mars, 97.
48. — BOURGEOIS P., DUBOIS-VERLIERE Th., LEDOUAREC J.-C. et GANDON Mlle. — Etude comparative des taux chimiques et bactériologiques de l'I.N.H. dans le sang et les urines. *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 4, 503-515.
49. — BRIGAND (Le) H. — Est-il exact que la place de la chirurgie d'exérèse s'amenuise dans la tuberculose pulmonaire ? *Pres. Méd.* 1960, n° 16, 617.
50. — BRILL A. — La récurrence après traitement médical dans la tuberculose pulmonaire. *Bull. Un. Inter Tub.* 1959, n° 4, 645-664.
51. — BRITISH. — Medical Research Council. *Brit. Méd. Journ.* 1955, 1, 435.
52. — BROCARD H., LOYGUE M^{me} A.M., HOUSSET M., COHEN A. et BEAUREPAIRE Y. — Etude de la sensibilité des bacilles tuberculeux aux antibiotiques au cours du dépistage systématique de la tuberculose dans l'industrie parisienne. *Rev. Tub. Pneum.* 1963, 27, n° 12, 1193-1208.
53. — BROCARD H. — La tuberculose pulmonaire chronique. Problèmes actuels. *Bull. Un. Inter Tub.* 1966, XXXVII, n° 167-171.
54. — BROUET H., HERTZOG P., CHRETIEN J., TOTY L., MALLET J. et El MALEH. — Etude préliminaire sur la bactériologie des pièces d'exérèse pour tuberculose pulmonaire. *Le Poumon*, 1954, n° 6, 547-564.
55. — BROUET G. et MARCHE J. — Résultats obtenus par les traitements antibiotiques prolongés dans la tuberculose pulmonaire commune. Etude de 200 cas. *Rev. Tub.* 1954, 18, n° 9, 851-890.
56. — BROUET G. et CHRETIEN J. — Le traitement des tuberculoses pulmonaires à minima. *Sem. Hôp.* 1956, 32, 2686.

57. - BROUET G. et CHRETIEN J. — Définition et sémilogie des tuberculoses pulmonaires dites à minima. Entretiens de Bichat, 1956.
58. — BROUET G., MARCHE J. et CHRETIEN J. — Les images radiologiques résiduelles chez les tuberculeux pulmonaires traités par les médications tuberculostatiques. *Rev. Prat.* 1957, VII, n° 3, 233-246.
59. - BROUET G. — La conduite du traitement des tuberculoses pulmonaires récentes de l'adulte par les tuberculostatiques. III^e Symposium au XII^e Congrès Nat. Tub. *Rev. Tub. Pneum Rev. Tub. Pneum.* 1958, XXII, n° 7, 751-759.
60. — BROUET G. et MARCHE J. — La reprise du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire commune après échec total ou partiel des cures antérieures. *Rev. Prat.* 1959, IX, n° 2, 165-169.
61. -- BROUET G. et MARCHE J. — Indications du Thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique (1314 Th). *Sem. Hôp.* 1960, 36, n° 46, 2449.
62. - BROUET G. — Journées de Pneumo-phtisiologie de l'Hôpital Laënnec, 1960. *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 7-8, 742.
63. — BROUET G. — Les nouvelles médications antituberculeuses. *Rev. Prat.* 1960, X, n° 3, 267-276.
64. — BROUET G. — Les causes des échecs dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune. *Pres. Méd.* 1961, n° 1, 15-17.
65. — BROUET G. — Discussion colloque II^e Rapport. XIII^e Congrès Nat. Tub. Alger 1961. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 9-10, 1079.
66. - BROUET G., MARCHE J., CHEVALLIER J., NICOLLE M.-H. et NEVOT P. — Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune, par l'association d'isoniazide et d'éthionamide. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 2-3, 145-190.
67. — BROUET G. et MARCHE J. — Manifestations pellagreuises induites par certaines chimiothérapies antituberculeuses. *Bull. Académie Médecine*, 1961, 145, 22-24, 453-458.
68. — BROUET G. et GODEAU P. — De quelques données sur le métabolisme de l'I.N.H. dans l'organisme. Déductions thérapeutiques. *Progrès Médical*, 1961, 89, n° 1, 5-6.
69. -- BROUET G., CHEVALLIER J. et NEVOT P. — Etude préliminaire du 1321 Th ou thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique dans la tuberculose pulmonaire commune de l'homme. *Rev. Tub. Pneum.* 1962, 26, n° 12, 1187-1203.
70. - BROUET G., MARCHE J. et MODAI J. — Evolution de la nicotinamidémie chez les tuberculeux traités par chimiothérapie. *Rev. Tub. Pneum.* 1963, 27, n° 9-10, 871-880.
71. — BROUET G. — Discussion symposium Un. Inter Tub. Paris, 1962. *Bull. Un. Inter Tub.* 1963, XXXIII, n° 1, 71.

72. BROUET G. et MARCHE J. — Les complications d'ordre métabolique et endocrinien produites par la chimiothérapie antibacillaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 1, 5-76.
73. - BROUET G., LIOT F. et BONNAUD G. — De l'abstention thérapeutique dans la tuberculose pulmonaire. Causes et conséquences. *Rev. Prat.* 1963, XIII, n° 3, 331-342.
74. BROUET G. et MARCHE J. — Rôle de l'éthionamide dans le déterminisme des accidents neurologiques survenant au cours des traitements antituberculeux. *Rev. Prat.* 1964, XIV, n° 3, 289-307.
75. - BROUET G. — Surveillance moderne des traitements antituberculeux. *Rev. Prat.* 1964, XIV, n° 33, 4185-4194.
76. BROUET G. — Problèmes pratiques posés par la résistance du bacille de Koch à la Streptomycine et à l'I.N.H. Confr. Hôp. Necker in *Pres. Méd.* 1965, 73, n° 14, 791.
77. BROUET G. — Les effets secondaires des médicaments antituberculeux dits de relais. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1965, 116, n° 15, 1627-1632.
78. - - BROUET G., CHEVALLIER J., MEEUS-BITH L. et NEVOT P. — Etude clinique complémentaire du Thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 2-3, 133-158.
79. -- BRUN J., MAGNIN F. et FEROLDI J. — Les dystrophies bulleuses du poumon tuberculeux : documentation anatomique et radioclinique. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 2-3, 191-212.
80. --- BRUN J., PERRIN-FAYOLLE M., GARDERE J. et CASSAN L. — Les insuffisances ventilatoires au cours de la tuberculose pulmonaire chronique traitée par les antibiotiques. Formes cliniques et étiopathogénie. *Le Poumon et le Cœur*, 1961, n° 1, 1-30.
81. -- BRUN J., PERRIN-FAYOLLE M. et GHARIB C. — Tuberculose pulmonaire des diabétiques et des paradiabétiques : faillite de la prévention et orientation thérapeutique. *Rev. Tub. Pneum.* 1963, 27, n° 9-10, 881-890.
82. - BRUN J., MAGNIN F. et PERRIN-FAYOLLE M. — Les dystrophies bulleuses au cours des processus pulmonaires tuberculeux, traités par chimiothérapie. *Bull. Un. Inter Tub.* 1964, XXXV, 199-204.
83. BRUN J. et BOURDEIX J. — Le devenir des malades tuberculeux dépistés en 1960, par les Dispensaires du Rhône. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 7-8, 522-536.
84. CANETTI G. — Importance d'une commission internationale pour l'étude et la définition des critères bactériologiques de résistance des bacilles tuberculeux aux antibiotiques. *Bull. Un. Inter Tub.* 1960, XXX, n° 1, 48-54.

85. - CANETTI G., RIST N. et GROSSET J. — Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires, par la méthode des proportions. *Rev. Tub. Pneum.* 1963, 27, n° 2-3, 217-272.
86. — CANETTI G., KREIS B., THIBIER R., GROSSET J. et GLUSZYK J. — Premier rapport du Centre d'Etudes français sur la résistance primaire du bacille de Koch. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 11, 1115-1158.
87. — CANETTI G., GROSSET J., LE LIRZIN N. et KAZMIERCZAK A. — Etat bactériologique des cavernes détergées. Une étude portant sur 192 cas. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 11, 916-925.
88. — CHAMBATTE C., KERMAREC J., HAGUENAUER G., PAGE G. et BACH J.-F. — Essais cliniques du thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique (1321 Th) dans le traitement de la tuberculose humaine. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 29, n° 1, 33-48.
89. — CHARPIN J., OHRESSER Ph., ROCCASERRA J.-P. et HEUILLET G. — Résistance primaire et milieu social. *Rev. Tub. Pneum.* 1966, 30, n° 3, 318-320.
90. — CHARPIN J. — Journées Marseillaises de pneumologie. *Le Poumon et le Cœur*, 1966, n° 6, 682.
91. — CHAVES A.-D., ROBINS H.-B., ABDELES H., PEIGER L.-R., DOUGLER G. et WIDELock D. — Prédominance de souches de mycobactérium tuberculosis résistant à l'I.N.H. et à la Streptomycine, chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire active récemment découverte et non traitée. *Am. Rev. Tub.* 1955, 72, 143.
92. — CHOUBRAC P. et COTTIN S. — Succès et échecs du traitement de la tuberculose pulmonaire. *Gaz. Méd. de France*, 1962, n° 19, 2649-2654.
93. — CHRETIEN J. et ROUSSEL G. — Les médications antituberculeuses. *France Médicale*, 1960, n° 10, 581-588.
94. — CHRETIEN J. et ROUSSEL G. — Les méthodes actuelles du traitement de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte. *Vie Médicale*, 1961, 42, 343-359.
95. — CHRETIEN J. et ROUSSEL G. — La conduite du traitement de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte. *Vie Médicale*, 1961, 42, 531-550.
96. — COHEN-SOLAL J. — Accidents des antibiotiques de la tuberculose et leur traitement. *Vie Médicale*, 1957, 37, 1507-1517.
97. — COSTE J.-C. — Effets thérapeutiques du 1321 Th administré en association avec le P.A.S. *Thèse Montpellier*, 1967.
98. — COURY Ch. — Formes miliaires de la tuberculose pulmonaire. *E.M.C., Poumon*, 6028, 10.
99. — COURY Ch. et THIBAUT Ph. — Séméiologie radiologique des cavernes pulmonaires. *Rev. Prat.* 1960, X, n° 1, 7-24.

100. — CROFTON J. — *Bull. Un. Inter Tub.* 1957, XXVII, n° 3-4, 247-250.
101. — CROFTON J. — Sputum conversion and the metabolism of isoniazid. *Am. Rev. Tub.* 1958, 77, 869-871.
102. — CROFTON J. — The chemotherapy of tuberculosis. *Brit. Méd. Bull.* 1960, 16, n° 1, 55-60.
103. — CROFTON J. — Discussion symposium Un. Inter. Tub. Paris, 1962. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1963, XXXIII, n° 1, 49.
104. — CROFTON J. — Etude comparative des résultats obtenus par l'emploi de la streptomycine quotidiennement et par son emploi discontinu. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1963, XXXIII, n° 1, 51-61.
105. — CROFTON J. — Discussion symposium Un. Inter. Tub. Paris, 1962. *Bull. Inter. Tub.* 1963, XXXIII, n° 1, 68.
106. — DAVIES H.T. et GALLRAITH H.S. — Goitre and hypothyroidism developing during treatment with P.A.S. *Brit. Méd. Journ.* 1953, 6, VI, 1261.
107. — DECROIX G. — Chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Rev. Méd. Pratique*, 1958, 11, 747-752.
108. — DELORD M. — 500 tuberculeux pulmonaires vus 9 ans après le début. *Rev. Tub. Pneum.* 1966, 30, n° 9-10, 1049-1053.
109. — DENIS J., CHEBAT J. et MANOLESCO A. — Allergie à l'Isoniazide. *Rev. Tub. Pneum.* 1966, 30, n° 2-3, 294-302.
110. — DESPIERRES G. — La place actuelle des antibiotiques dits mineurs dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Journ. Méd. Lyon*, 1961, n° 995, 1297-1305.
111. — DESPIERRES G. — Discussion à la Société Médicale d'Hauteville. *Bull. Soc. Méd. Hauteville*, 1965, XXXII^e année, 51.
112. — DESPIERRES G., VIALIER J., BONNET P.-A., ROBILLARD J., PHELIP H. et DIETSCH R. — Observations cliniques et bactériologiques sur l'action de l'Isoxyl dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, 11, 950-961.
113. — DESPIERRES G., BONNET P.-A. et PHELIP H. — Indications et contre-indications de l'association pénicilline streptomycine, dans les affections pulmonaires aiguës. *Sem. Hôp.* 1966, n° 30, 1864-1866.
114. — DEVULDER B. — La tuberculose pulmonaire à bacilles bovins, dans le Nord de la France. *Le Poumon et le Cœur*, 1966, XXII, n° 10, 1163-1165.
115. — DOUADY D. et JEANGUYOT M.-Th. — Etude sur les cas de tuberculeux dépistés par les Centres de médecine préventive universitaire français, au cours de l'année 1959-1960, et soignés dans la fondation Santé des Etudiants de France. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 7-8, 552-557.
116. — DUMAREST J. — Les infiltrats d'Assmann. Thèse Lyon, 1946, p. 41.

117. — DUMAREST J., ACCARD R., BARRAU L. et ESTRADER. — A propos des critères radiologiques de guérison de la tuberculose pulmonaire. *Bull. Soc. Méd. Hauteville*, 1965, XXXII^e année, 3342.
118. — DUFOURT A., OLLAGNIER et TOURAINE. — Eruptions fébriles dues à l'acide para-amino-salicylique. *Sem. Méd. Hôp. Lyon*, 6.2.1950.
119. — DUFOURT A. — Traité de phthisiologie clinique. 1 volume. 1953. Vigot, éditeur.
120. — FIGUERAS. — La chlorpromazine dans le contrôle des effets secondaires de l'administration de l'acide para-amino-salicylique. *Dis. of the Chest*. 1956, 4, 429.
121. — FOUQUET J. — Nécessité d'un antibiogramme dans le traitement de la tuberculose. *L'Hôpital*. N° spécial mai 1963, 359.
122. — FOUQUET J., TEYSSIER L., BACLE F., CANAT R. et LE RENARD J.-L. — L'action antibacillaire, l'usage thérapeutique et les dangers du pyrazinamide. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 11, 930-948.
123. — FOX W. — Discussion Symposium Un. Inter. Tub. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1963, XXXIII, n° 1, 69.
124. — FRANCHET M. — Discussion Société Fr. Tub. *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 7-8, 875.
125. — FREOUR P. — Les tuberculoses minimales : tuberculoses faussement bénignes. Leur diagnostic et leur traitement. *Conc. Méd.* 1958, 1415-1418.
126. — FREOUR P. et SERISE M. — Les tuberculoses minimales : conduite diagnostique et thérapeutique. *Sem. Hôp. Paris*, 1958, 34, 344.
127. — FREOUR P. — Discussion Colloque II^e Rapport. XIII^e Congrès Nat. Tub. Alger, 1961. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 9-10, 1074.
128. — FREOUR P. — Etude clinique de la tuberculose pulmonaire des personnes âgées. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1962, XXXII, n° 2, 194-210.
129. — FREOUR P. — Moyens d'améliorer en France le rendement de la lutte antituberculeuse. Rapport XIV^e Congrès Nat. Tub. Nantes, 1964. 1 volume Masson et Cie, éditeurs.
130. — FREOUR P. — Inventaire des drogues antibacillaires. *Rev. Méd.* mars 1965, n° 6, 297-304.
131. — FREOUR P. — Règles générales du traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Rev. Méd.* mars 1965, n° 6, 257-263.
132. — FREOUR P. et NACEF T. — Le devenir des phthisiques de première atteinte pour l'année 1960. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 7-8, 537-547.
133. — GALLOUEDEC Ch. — Conduite à tenir devant une lésion pulmonaire présumée tuberculeuse, découverte par examen systématique. *Gaz. Méd. France*, 1964, 3273.

134. - GALY P. — Etude anatomo-clinique des cavernes détergées. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 11, 903-906.
135. — GERBEAUX J. et BACULARD A. — Emploi des thioamides dans la tuberculose primaire et post-primaire de l'enfant à l'exclusion des méningites. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1965, 116, n° 15, 1575-1589.
136. — GERMAIN J. et DUMAREST J. — Formes évolutives et cliniques de la tuberculose pulmonaire après 50 ans. *Bull. Soc. Méd. Hauteville*, 1962, 11-15.
137. - GERMOUTY J., PLANCEL F. et PUEL B. — Troubles fonctionnels respiratoires chroniques de la tuberculose pluro-pulmonaire de l'adulte. *Rev. Méd.* mars 1965, n° 6, 307-317.
138. — GERNEZ-RIEUX Ch., GERVAIS M., BEERENO M. et FOURNIER P. — Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse par l'association Streptomycine-I.N.H. et acide para-amino-salicylique administrée pendant au moins 6 mois. *Rev. Tub.*, 1954, 18, n° 1-2, 1-25.
139. — GERNEZ-RIEUX Ch., CLAY A., GOUDEMAND M. et FOURNIER P. — Deux cas de purpura allergique mortels chez des tuberculeux pulmonaires traités par l'I.N.H. et le P.A.S. *Pres. Méd.* 1964, 62, n° 39.
140. — GERNEZ-RIEUX Ch., TACQUET A., VOISIN C. et FOURNIER P. — Faut-il traiter les lésions tuberculeuses dites minimales ? *Rev. Prat.* 1959, IX, n° 2, 149-163.
141. — GERNEZ-RIEUX Ch., TACQUET A. et MACQUET V. — Les perfusions d'éthionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1962, 26, n° 7-8, 724-731.
142. — GERNEZ-RIEUX Ch., TACQUET A., TISON F. — Caractères biologiques des mycobactéries résistantes aux substances antibacillaires, responsables de manifestations précoces de tuberculose et de tuberculose aiguës. *Rev. Prat.* 1963, XIII, 2433-2447.
143. — GERNEZ-RIEUX Ch. — La tuberculose humaine d'origine bovine. Colloque XV^e Congrès Nat. Tub. Lyon, 1966. *Le Poumon et le Cœur*, 1966, XXII, n° 10, 1195.
144. — GROSSET J. et CANETTI G. — La méthode de diffusion verticale. Sa valeur dans le dosage de l'I.N.H. libre du sérum. *Rev. Tub. Pneum.* 1958, 22, n° 12, 1077-1085.
145. — GROSSET J. — L'inactivation de l'isoniazide chez le rat. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1962, XXXII, n° 2, 548-552.
146. — GUILLERMAND J. — Isoniazide et vitamine B6. *Le Poumon et le Cœur*, 1964, n° 2, 173-197.
147. — GUILLERMAND J. — Nouveaux tuberculostatiques : Isoxyl et 1321 Th. *Rev. Prat.* 1965, XV, n° 32, 4230-4239.
148. - GUILLERMAND J., FAVIER G., VACCON G. et FAURE G. — La place de l'Isoxyl dans l'antibiothérapie de relais de la tuberculose. *Rev. Tub. Pneum.* 1966, 30, n° 2-3, 237-254.

149. — GUIN J.-J. — Les pneumonies tuberculeuses de la tuberculose pulmonaire tertiaire. Thèse Montpellier 1954.
150. — GYSELEN A., VERBIST L. — Nouvelles médications antituberculeuses. *Journées Pharmacologiques* de Louvain, 21.11.64.
151. — HARRIS H.-W. — Isoniazid metabolism in humans : genetic control variation among races and influence on the chemotherapy of tuberculosis. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1962, XXXII, n° 2, 503-507.
152. — HORNE N.-W. — Symposium de l'Un. Inter. Tub., Paris, 1960. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1961, XXXI, n° 1, 4-8.
153. — HUGHES H.-B. — On the metabolic fate of isoniazid. *Jour. Pharmacol. Exp. Thérap.* 1953, 109, 444.
154. — HUGHES H.-B., SCHMIDT L.-M. et BIEHL J.-P. — The metabolism of isoniazid ; its implications in therapeutic use. Transactions of XIV^e conf. on the chemoth. of Tub. 1955, 217-222.
155. — HUGUES F.-C. — Le traitement médical actuel de la tuberculose pleuro-pulmonaire. *Gaz. Hôp. Civ. Milit.* 1966, n° 10, 479-493.
156. — ISRAEL-ASSELAIN R. — Les difficultés actuelles de la lutte antituberculeuse. *Sem. Méd.* 1960, n° 13-14, 341-344.
157. — ISRAEL-ASSELAIN R., CHEBAT J., BAILLET A. et MALBOS J. — Tuberculose pulmonaire à bacilles résistants chez des malades non encore traités. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 7-8, 850-852.
158. — ISRAEL-ASSELAIN R. — Problèmes pratiques posés par la résistance du bacille de Koch à la streptomycine et à P.N.H. Confr. Hôp. Necker in *Pres. Méd.* 1965, 73, n° 14, 792-793.
159. — JANBON M., BERTRAND L. et IZARN P. — Manifestations cutanées d'intolérance à la streptomycine. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 20.1.1948.
160. — JANBON M., BERTRAND A. et BALDY-MOULINIER M. — Diagnostic de la tuberculose de l'adulte après 45 ans. Etude statistique de 102 cas. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 15.6.1962.
161. — JANCÍK E. — Symposium Un. Inter. Tub. Paris, 1960. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1961, XXXI, n° 1, 53-57.
162. — JANCÍK E. — *Idem*, p. 4.
163. — JANCÍK E. — Etude comparative des résultats obtenus par les associations chimiothérapiques majeures chez les malades à bacilles de résistance basse et chez des malades à bacilles de résistance élevée à la même drogue. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1963, XXXIII, n° 1, 100-119.
164. — JOLY H. et TOBE F.-M. — Attitude thérapeutique en face des cavernes dites détergées : étude des constatations opératoires. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 11, 833-852.

165. -- JULLIEN W. — Echees aux antibiogrammes dans le traitement de certaines tuberculoses pulmonaires. Discussion 1^{er} Rapport. XIV^e Congrès Nat. Tub. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 7-8, 845.
166. — JUSTIN-BEZANCON L., KLOTZ H.-P. et DEBRAY J. — Les accidents de sensibilisation à la Streptomycine chez le personnel infirmier. *Sem. Hôp.* 1949, n° 56, 2389-2391.
167. — KREIS B., LIBERT A., PAQUELIN F. et ABRIC J. — Les poussées fébriles du P.A.S. *Pres. Méd.* 1950, n° 73, 1285-1287.
168. -- KREIS B. — Discussion Soc. fr. Tub. Séance du 14.5.1960. *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 5-6, 724
169. — KREIS B. — Symposium Un. Inter. Tub. *Bull. Un. Inter. Tub.*, 1961, XXXI, n° 1.
170. — KREIS B. et HAZEMANN J.-J. — Les tuberculoses pulmonaires tertiaires d'emblée cliniquement rebelles aux antibiotiques et à la chimiothérapie. *Le Poumon et le Cœur*, 1962, n° 10, 959-974.
171. — KREIS B. — Importance de la résistance des bacilles dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Gaz. Méd. France*, 1962, 69, 19, 2637-2648.
172. — KREIS B. — Etude comparative des résultats obtenus par les associations majeures chez des malades à bacilles pleinement sensibles et des résultats obtenus chez des malades à bacilles résistant à une drogue. *Bull. Un. Inter. Tub.*, 1963, XXXIII, n° 1, 72-99.
173. — KREIS B. — Les médicaments de relais ont-ils leur place dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire ? *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* 1965, 116, n° 15, 1567-1574.
174. — LAMY, ANTHOINE, REBEIX et VAILLANT. — Formes cliniques de la tuberculose pulmonaire des diabétiques. *Bull. Soc. Méd. Hauteville*, 1966, 1, 33.
175. — LECOEUR J. — Les dangers des traitements actuels médicaux et chirurgicaux de la tuberculose pulmonaire. *Sem. Hôp.* 1959, n° 36-37, 2363-2367.
176. -- LEPEUPLE A., THIBIER R., VIVIEN J.-N., CANETTI G. et GROSSET J. — Identification des sources de contagion dans quelques cas de résistance primaire tuberculeuse. *Rev. Tub. Pneum.* 1963, 27, n° 1, 53.
177. — LEREBoullet J. et ESCOUROLLE R. — Rôle de la pyridoxine dans les accidents neuro-psychiques de l'Isoniazide. *Rev. Prat.* 1962, XII, n° 9, 896-900.
178. — LESOBRE R. et OURY M. — La notion de guérison en phtisiologie. Ses conséquences pratiques. *Rev. Prat.* 1957, VII, n° 3, 263-272.
179. -- LESOBRE R. et OURY M. — La mort des tuberculeux depuis l'avènement de l'Isoniazide. *Rev. Prat.* 1958, VIII, n° 2, 167-184.

180. — LESOBRE R. et OURY M. — Les cavernes tuberculeuses. *Rev. Prat.* 1960, X, n° 1, 27-51.
181. — LESOBRE R. et KAUFMAN E. — La tuberculose du vieillard. *Rev. Prat.* 1960, X, n° 3, 291-314.
182. — LEVI-VALENSI A. et MOLINA Cl. — Limites du traitement de la tuberculose pulmonaire par les bactériostatiques. Indications secondaires de la chirurgie thoracique. Rapport XIII^e Congrès Nat. Tub. Alger 1961, *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 7-8, 804.
183. — LIVINGS Mme. — Transactions of XVIII^e Conference on the chemotherapy of tuberculosis. United states Veterans administration, Washington, 1959, XVIII, 25.
184. — LUCCHESI M. — Symposium Un. Inter. Tub. 1960. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1961 XXXI, n° 1, 11.
185. — MAKOUNDOU D. — Tuberculose pulmonaire à bacilles résistant d'emblée aux trois agents tuberculostatiques majeurs. Thèse Montpellier, 1966, n° 18.
186. — MARCHE J. — Etude comparative des résultats obtenus avec l'I.N.H. à dose forte à l'I.N.H. à dose commune. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1963, XXXIII, n° 1, 20-50.
187. — MARCHE J. et CHATARD J. — Le pseudo-rhumatisme de la chimiothérapie antituberculeuse. Ligue fr. Rhum. Séance du 16.11.1966 (à paraître).
188. — MARION L., RAYNAUD DE LAGE E. et BREANT Y. — Etat actuel des résistances bactériennes à l'entrée en sanatorium, notamment aux antibiotiques de relais. *Rev. Tub. Pneum.* 1966, 30, n° 1, 140-158.
189. — MARTRE Ph. et QUINTON A. — Les incidents et accidents des traitements médicaux de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Méd.* 1965, n° 6, 322-328.
190. — MARTY J.-C. — Causes d'échecs du traitement de la tuberculose pulmonaire. Thèse Montpellier, 1960, n° 76.
191. — MASSON G., FORESTIER P., SERRE H. et RAVELOJAONA A. — Critères bactériologiques, immunologiques et sérologiques de guérison en matière de tuberculose pulmonaire. *Bull. Soc. Méd.* Hauteville 1965, XXXII, 17, 30.
192. — MATTEI Ch., TRISTANI, BALOZET et BARBE. — Sensibilisation et désensibilisation à la Streptomycine. *Soc. Méd.* Marseille. Séance du 10.11.1948.
193. — MATTEI Ch. — Traitement actuel de la tuberculose pulmonaire en pratique médicale. 1 volume, Masson éditeur, Paris, 1960.
194. — MATTEI Ch., LAVAL P. et BALOZET P. — Le devenir des cavernes tuberculeuses pulmonaires traitées par les antibiotiques. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 11, 1187-1293.
195. — MENON N.-K. — Traitement intermittent. *Tuberculose*, 1966, n° 17.

196. - MEYER A., CHRETIEN J., VASSAL L. et BEAUJEAN M. — Résultats du traitement par l'I.N.H., le P.A.S. et le repos intégral de 145 cas de tuberculose pulmonaire excavée. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1954, 30-31, 1094-1101.
197. — MEYER A. — Discussion Soc. Fr. Tub. Séance du 10.11.1956. *Rev. Tub. Pneum.* 1956, 20, n° 9-10, 1002
198. - MEYER A., BARBIER P., GILLIERE M. et GIROIR A.-M. — Activité antituberculeuse de l'I.N.H. associé à la pyridoxine. *Rev. Tub. Pneum.* 1962, 26, n° 4, 488-506.
199. MEYER A., BOISSON H. de, et NADJAR M. — Résultats thérapeutiques chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire à bacilles d'emblée résistants à l'I.N.H. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 7-8, 816-821.
200. - MEYER A. — Rôle joué actuellement par le sanatorium dans le programme de lutte contre la tuberculose. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1966, XXXVII, 229-234.
201. — MIGUERES J., LAYSSOL M. et JOVER A. — Etude clinique du 1321 Th administré en association à des drogues antituberculeuses mineures. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 12, 1037-1052.
202. -- MOLINA CL. — Tuberculostatiques et glandes endocrines. A propos de 13 cas de gynécomasties chez des tuberculeux pulmonaires. *Rev. Tub. Pneum.* 1959, 23, n° 8-9, 845-860.
203. - MOLINA CL. — Les carences vitaminiques B chez les tuberculeux pulmonaires traités par les médications anti-bacillaires. *Sem. Hôp.* 1963, n° 24, 1125-1131.
204. — MOLINA CL., SIROT J., CHEMINAT J.-C. et PETIT R. — Le thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique (ou 1321 Th), dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, 12, 1261-1288.
205. — MOLINA CL. — Complications métaboliques et endocriniennes de la chimiothérapie antituberculeuse. XVII^e Conf. Int. Tub. *Bull. In. Inter. Tub.* 1964, XXXV, 133-138.
206. — MOLINA CL., CHEMINAT J.-C., PETIT R. et MOLKHOUE P. — Allergie à l'Isoniazide. *Rev. fr. d'Allergie*, 1965, n° 1, 29-36.
207. - MOLINA CL., CHEMINAT J.-C. et PETIT R. — La place des thioamides dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Sem. Hôp.* 1966, n° 2, 99-105.
208. - MONMAYOU H. — Traitement des rechutes de la tuberculose pulmonaire chronique. *Rev. Méd.* 1965, n° 6, 317-320.
209. - MOREL L., DELAUDE A., GIRARD M. et CAMPAN L. — Résistance primaire aux antibiotiques majeurs, étudiée pendant plusieurs années avec la même technique bactériologique. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 2-3, 295-304.
210. — MOREL L., MIGUERES J. et ESTEVE R. — La tuberculose pulmonaire des sujets âgés de plus de 60 ans. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 1, 93-101.

211. - MORVAN R., PUECH P. et SCHERDING J.-P. — La réadaptation du tuberculeux adulte en sanatorium. Rapport Congrès Nat. Tub. Lyon 1966. 1 volume, Masson éditeur, Paris.
212. — MOUNIER-KUHN P., DESPIERRES G., LAFON J.-C., MORGON A. et MERLE J. — Etude de la toxicité cochléaire des streptomycines. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 4, 405-411.
213. — MOURGUE-MOLINES E., VIDAL J. et RIOUX J. — Forme pseudo-tumorale de tuberculose traitée par pneumonectomie. Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier. Séance du 25.1.1952.
214. — MOURGUE-MOLINES E., VIDAL J., SCHIPHORST F. TER et CAVALIER L. — Résultats éloignés des traitements médicaux et chirurgicaux de la tuberculose pulmonaire chronique. *Montpellier-Médical*, 1954, XLV, n° 3, 272.
215. — MOURGUE-MOLINES E. et VIDAL J. — Résultats obtenus par la thoracoplastie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Etude de 100 cas opérés en sanatorium. *Montpellier-Médical*, mars 1954, XLV, n° 3.
216. -- MOURGUE-MOLINES E. et VIDAL J. — Résultats obtenus par la thoracoplastie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Etude de 100 cas opérés en service hospitalier. *Montpellier-Médical*, mars 1954, XLV, n° 3.
217. -- NOUFFLARD-GUY-LOE H. et BERTEAUX S. — Etude expérimentale de l'activité antituberculeuse d'un thioamide isonicotinique voisin de l'éthionamide le 1321 Th. *Rev. Tub. Pneum.* 1962, 26, n° 12, 1204-1215.
218. --- OUDET P., DELAGE J., ROEGEL E. et BONNER C. — Limites du traitement de la tuberculose pulmonaire par les bactériostatiques. Données anatomo-histologiques. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 7-8, 820-854.
219. . OUDET P. — Discussion II^e Rapport. XIII^e Congrès Nat. Tub. Alger, 1961. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 9-10, 1079.
220. -- OUDET P. et ROEGEL E. — La surveillance des anciens tuberculeux pulmonaires. Son importance et ses difficultés. *Rev. Prat.* 1963, XIII, n° 3, 313-320.
221. --- OUDET P. et ROEGEL E. — Traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées. *Rev. Prat.* 1965, XV, n° 3, 285-291.
222. --- OUDET P. — Enquête sur le devenir après 3 années de recul, des tuberculeux pulmonaires traités pour la première fois. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 7-8, 548-557.
223. -- OURY M. — La cyclosérine. Nouvelle médication antituberculeuse. *Rev. Prat.* 1957, VII, n° 3, 317-322.
224. -- PASQUIER M.-P. (DU). — Rôle du laboratoire dans le diagnostic et la surveillance thérapeutique de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Méd.* 1965, n° 6, 330-337.
225. -- PERREAU P., FRESNAU M., BOUMARD B. et LE BRIGAND Y. — L'infiltrat pulmonaire avec éosinophilie au cours du traitement par l'I.N.H. *Pres. Méd.* 1955, 63, n° 71, 1454.

226. — PERRIN-FAYOLLE M. et SEDAILLAN A. — Les phénomènes de résistance des bacilles de Koch aux antibiotiques dans la tuberculose pulmonaire. *Cahiers Méd.* Lyon, 1966, 42, n° 22, 1617-1623.
227. — PERRIN-FAYOLLE M. — L'antibiochimiothérapie antituberculeuse et ses principales indications au cours de la tuberculose pulmonaire. *Cahiers Méd.* Lyon, 1966, 42, n° 22, 1605-1614.
228. — PERRUS D., PERRUS Y., PERRIOL H. et SERRE H. — Les tuberculoses pulmonaires après 50 ans. Thérapeutique médicale et résultats. *Bull. Soc. Méd.* Hauteville, 1962, XXIX, 27-31.
229. — PERSONNE C. — Attitude thérapeutique en face des cavernes dites détergées. *Rev. Tub. Pneum.* 1965, 29, n° 11, 853-874.
230. — PIERON R., LE HEGARAT R., RAYNAUD DE LAGE E. et DECROIX G. — Les médicaments de relais dans le traitement des rechutes et en chirurgie pulmonaire. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1965, 116, n° 15, 1597-1617.
231. — PIERON R. — Accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. *Rev. Méd.* mars 1966, n° 6, 315-332.
232. — PUECH P., HARDRE J., ACKERMANN Cl. et SIMONIN L.-J. — Devenir de 306 cavernes tuberculeuses traitées par la chimiothérapie. *Rev. Tub. Pneum.* 1959, 23, n° 7, 685-702.
233. — PUECH P., SCHLEZINGER A.-M. et SAUVAGET M. — L'évolution radiologique des cavernes tuberculeuses du poumon sous chimiothérapie. *Progr. Explor. Tuberc. Kargen*, Bâle, 1964, volume 13, 325-385.
234. — PUECH P., SCHLEZINGER A.-M. et BLIN F. — Aspects bactériologiques, épidémiologiques et traitement de la résistance primaire chez les étudiants tuberculeux hospitalisés. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 1231-1260.
235. — RIST N. — Notions sur la résistance aux médications antituberculeuses. *Rev. Prat.* 1958, VIII, n° 3, 305-314.
236. — RIST N. et CROFTON J. — La résistance du bacille tuberculeux aux médicaments dans les Hôpitaux et les sanatoriums. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1960, XXX, n° 1, 2-47.
237. — RIST N. — Problèmes pratiques posés par la résistance du bacille de Koch à la streptomycine et à l'I.N.H. Conf. Hôp. Necker in *Pres. Méd.* 1965, 73, n° 14, 791.
238. — ROCHER G., VIALLER J. et BOUVY-GUILLOT F. — Résistances primaires et secondaires à l'Isoniazide, Streptomycine et P.A.S. dans une population de tuberculeuses. *Le Poumon et le Cœur*, 1965, XXI, n° 9, 1087-1103.
239. — RUFFINO J. — Constatations bronchoscopiques chez 500 adultes atteints de tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 9-10, 1009-1030.
240. — SADOUL P. — Insuffisance respiratoire des tuberculeux. Rapport XVI^e Conf. Inter. Tub. 1964. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1962, XXXII, n° 2, 427-442.

241. — SIFFLET M. — Les tests de guérison de la tuberculose pulmonaire. *Bull. Soc. Méd. Hauteville*, 1965, XXXII, 5-12.
242. — SIFFLET M., GAUTREAU et JABOURIAN. — Consolidations systématiques par les bactériostatiques de la guérison des anciens bacillaires. *Bull. Mem. Soc. Méd. Passy*, septembre 1966, 183-190.
243. — SCHMIDT L.-H. — The problem of the rapid inactivator of isoniazid. XVI^e Conf. Inter. Tub. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1962, XXXII, n° 2, 485-502.
244. — TACQUET A., MACQUET V. et GERNEZ-RIEUX Ch. — Sur un nouveau procédé d'administration de l'éthionamide. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 4, 339-353.
245. — TACQUET A., TISON F. et DEVULDER B. — Quelques aspects actuels des infections broncho-pulmonaires provoquées par les mycobactéries dites atypiques. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 1, 89-116.
246. — THIBIER R., CANETTI G., LEPEUPLE A., GROSSET J. et VIVIEN J.-M. — Tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants chez des malades non encore traités. *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 7-8, 831-868.
247. — THIBIER R., LEPEUPLE A., VIVIEN J.-C. et GROSSET J. — Résultats de la chimiothérapie chez 221 malades atteints de tuberculose pulmonaire à bacilles initialement sensibles aux antibiotiques majeurs. *Rev. Tub. Pneum.* 1963, 27, n° 5-6, 541-550.
248. — THIBIER R., CANETTI G., LEPEUPLE A. et VIVIEN J.-N. — Evolution de la fréquence de la résistance primaire chez des étudiants tuberculeux à Paris de 1958 à 1963. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, 28, n° 7-8.
249. — THIBIER R., LEPEUPLE A. et VIVIEN J.-N. — Le traitement des tuberculoses à bacilles résistants. *Gaz. Méd. France*, 1965, n° 19, 3895-3902.
250. — THOMAS O.-F., BORTHWICK W.-M., HORNE M.-W. et CROFTON J.-W. — Infection with drug resistant tubercle bacilli. *Lancet*, 1954, 1, 1308-1310.
251. — TUCKER W.-B. — Etude comparative des résultats obtenus avec trois médicaments associés et avec deux médicaments associés. *Bull. Un. Inter. Tub.* 1963, XXXIII, n° 1, 62-68.
252. — TUCKER W.-B. — Idem. *Bull. In. Inter. Tub.* 1963, XXXIII, n° 1, 48.
253. — VERAN P., MOIGNETEAU C., GEFFRIAUD M., TRICHEREAU R., CORDIER M. et MARTINAGLIA M.-J. — L'éthionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Sa place possible près de P.N.H. dans le traitement d'attaque. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1961, 77, 10-20.
254. — VERAN P. — Discussion II^e Rapport. XIII^e Congrès Nat. Tub. Alger, 1961. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 7-8, 1076.

255. — VERAN P. — Fréquence et gravité de la tuberculose bovine en Loire-Atlantique. *Le Poumon et le Cœur*, 1966, XXII, n° 10, 1156-1162.
256. — VIDAL Mlle Fr. — La forme infiltrative diffuse précoce de la tuberculose pulmonaire chronique. Thèse Montpellier 1952.
257. — VIDAL J. — Les formes atypiques de la bronchopneumonie tuberculeuse. La bronchopneumonie froide. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 2.6.1944.
258. — VIDAL J. — A propos des indications et des résultats du traitement de la tuberculose par la streptomycine. La régression des cavernes. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 16.7.1948.
259. — VIDAL J. — La place de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 19.6.1949.
260. — VIDAL J., FOURCADE J. et PLANE J. — Utilisation abusive de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 19.6.1949.
261. — VIDAL J., FOURCADE J. et PLANE J. — Les effets de la streptomycine sur les lésions cavitaires de la tuberculose pulmonaire. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 19.6.1949.
262. — VIDAL J. et PLANE J. — Traitement par la streptomycine des pyothorax et pariétites tuberculeuses. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 20.1.1950.
263. — VIDAL J., FOURCADE J. et PLANE J. — Succès et échecs de la streptomycine utilisée pour combattre une activité lésionnelle persistante sous thoracoplastie. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 20.1.1950.
264. — VIDAL J. et PLANE J. — Les échecs de la streptomycinothérapie dans le traitement des cavernes résiduelles sous pneumothorax extrapleurale. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 20.1.1950.
265. — VIDAL J. et PLANE J. — Elision de cavernes pulmonaires tuberculeuses sous l'action de la streptomycine. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 20.4.1950.
266. — VIDAL J. et PLANE J. — Le rôle dévolu à la streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique. *Le Poumon*, 1950, VI, n° 4, 401-412.
267. — VIDAL J., PLANE J. et RIOUX J. — L'acide para-amino-salicylique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 30.6.1950.
268. — VIDAL J. et PLANE J. — Etude critique de la tuberculose pulmonaire infiltrative diffuse. *Pres. Méd.* 1951, n° 52, 1077-1078.
269. — VIDAL J., PLANE J. et CAVALIER Mlle L. — Hyperthermie et éruption cutanée, manifestations d'intolérance à l'acide para-amino-salicylique. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 18.5.1951.

270. — VIDAL J. — Les formes diffuses précoces de la tuberculose pulmonaire chronique. *Le Concours Médical*, 20.10.1951, 3475-3476.
271. — VIDAL J., PLANE J., VIDAL F. et CAVALIER L. — Les rechutes ulcératives de la tuberculose pulmonaire cavaire traitées en sanatorium. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 25.1.1952.
272. — VIDAL J. et VIDAL F. Mlle. — La guérison à longue échéance des cavernes tuberculeuses pulmonaires par la streptomycinothérapie. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 9.5.1952.
273. — VIDAL J., PLANE J. et VIDAL Mlle F. — L'atteinte tuberculeuse pulmonaire hétéro-latérale sous forme d'infiltrat d'Assmann. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 13.4.1952.
274. — VIDAL J., VIDAL Mlle F., HUSSON M. et GAILLARD M.-C. — Résultats obtenus par l'emploi de l'I.N.H. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 27.3.1953.
275. — VIDAL J. et VIDAL Mlle F. — La forme infiltrative diffuse précoce de la tuberculose. *Sem. Hôp.* 1953, n° 24, 1205-1212.
276. — VIDAL J. et HUSSON Mlle M. — De l'emploi des aérosols de streptomycine et hyaluronidase dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique cavaire. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 3.7.1953.
277. — VIDAL J. et KLINGHOFER J. — Traitement des pyothorax tuberculeux par des injections locales de streptomycine. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 17.7.1953.
278. — VIDAL J. et SCHIPHORST TER Mme F. — Intrication des formes précocement diffuses de la tuberculose pulmonaire chronique. La forme dimidiée : infiltrative d'un côté et miliaire de l'autre. *Montpellier-Médical*, 1954, XLV, n° 3, 253-256.
279. — VIDAL J., SALAGER J., FOURCADE J. et GUIN J.-J. — Contribution de la bronchoscopie au diagnostic de la tuberculose pulmonaire. *Montpellier-Médical*, 1954, XLV, n° 3, 246-252.
280. — VIDAL J. et GAILLARD M.-C. — Aspects, limites, et destin de la granulie froide. *Pres. Méd.* 1954, n° 53, 1109-1112.
281. — VIDAL J. et BALMES M. — Réactions phlycténulaires provoquées par les injections sous-cutanées de P.A.S. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 1.7.1955.
282. — VIDAL J. et PLANE J. — Réactions thyroïdiennes provoquées par le P.A.S. *Rev. Tub.* 1955, 19, n° 3, 265-268.
283. — VIDAL J., MARCHAND L. Mme et BALMES M. — A propos de la guérison de l'infiltrat d'Assmann excavé. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 25.7.1956.
284. — VIDAL J. et KLINGHOFFER J. — Traitement des grandes cavernes tuberculeuses pulmonaires. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 6.7.1956.

285. — VIDAL J. et FIRATLI T. — La guérison spontanée des cavernes tuberculeuses du poumon. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 6.7.1956.
286. — VIDAL J. — Le sort de la pneumonie tuberculeuse traitée par les antibiotiques. *Pres. Méd.* 1957, n° 15, 325-327.
287. — VIDAL J., FOURCADE J. et GUIN J.-J. — Guérison par les antibiotiques d'une pneumonie tuberculeuse précocement excavée. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 24.4.1957.
288. — VIDAL J., FOURCADE J. et GUIN J.-J. — Caractères anatomiques de la caverne résiduelle de la pneumonie tuberculeuse traitée par antibiotiques. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 13.5.1957.
289. — VIDAL J., HUSSON M. Mlle et CAMBON G. — L'évolution actuelle et le traitement des infiltrats pulmonaires à type de nébuleuse. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 12.7.1957.
290. — VIDAL J. — Les formes de tuberculose pulmonaire qui ne demandent qu'à guérir. *Sem. Hôp.* 1957, n° 64, 3784-2785.
291. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — De la nécessité et de l'importance du choix de la thérapeutique initiale dans la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub.* 1957, 21, n° 1-2, 157-160.
292. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — Les risques de rechute en fonction des nouvelles thérapeutiques médicales de la tuberculose pulmonaire. Incidences médico-sociales. Rapport XII^e Congrès Nat. Tub. Montpellier, 1958.
293. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — Le pronostic actuel de la tuberculose pulmonaire chez les malades âgés de plus de 50 ans et traités en sanatorium. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 23.5.1958.
294. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — La chlorpromazine dans la prévention de quelques accidents d'intolérance au P.A.S. administrée par voie intraveineuse. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 23.5.1958.
295. — VIDAL J., FOURCADE J. et CHAPEL A. — Gynécomastie au cours d'un traitement par Isoniazide. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 11.7.1958.
296. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — Résultats immédiats et lointains du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire. *Pres. Méd.* 1958, n° 93, 2128-2130.
297. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — Les critères de guérison de la tuberculose pulmonaire. *Sem. Méd.* 1958, n° 45, 1332-1333.
298. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — La rechute de la tuberculose pulmonaire après traitement antibiotique en établissement de cure. Co-rapport XV^e Conf. Inter. Tub. Istanbul, septembre 1959. *Bull. Un. Inter. Tub.*
299. — VIDAL J. et CAMBON G. — Les résultats du traitement antibiotique dans la bronchopneumonie tuberculeuse aiguë. *Pres. Méd.* 1959, n° 16, 623-624.

300. -- VIDAL J. et GUIN J.-J. — Le pronostic actuel des tuberculoses pulmonaires très étendues. De la nécessité de distinguer les formes précocement diffuses. *Rev. Tub. Pneum.* 1959, 23, n° 4, 384-392.
301. -- VIDAL J. et MARTY J.-C. — La fréquence des erreurs thérapeutiques initiales et leur influence sur l'évolution ultérieure de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1959, 23, n° 5-6, 570-577.
302. -- VIDAL J., FOURCADE J. et GUIN J.-J. — Considérations actuelles sur la tuberculose pulmonaire évoluant au-delà de la cinquantaine. *Marseille-Médical*, 1959, n° 9, 593.
303. — VIDAL J. — Discussion Soc. Fr. Tub. Séance du 9.1.1960. *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, 146.
304. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — Le renforcement des doses d'I.N.H. peut-il avoir raison des échecs de l'antibiothérapie ? *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 22.1.1960.
305. - VIDAL J. et GUIN J.-J. — Le traitement par le 1314 des tuberculoses pulmonaires résistant aux antibiotiques majeurs. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 22.1.1960.
306. -- VIDAL J. — Discussion Soc. Fr. Tub. Séance du 13.2.1960. *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 2-3, 388.
307. — VIDAL J. — Discussion Soc. Fr. Tub. Séance du 11.6.1960. *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 7-8, 875.
308. -- VIDAL J. et GUIN J.-J. — Quelle doit être la durée du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire ? *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 7-8, 869-875.
309. — VIDAL J. et HUSSON Mlle M. — Les aspects et l'avenir de la tuberculose pulmonaire décelée par un examen de dépistage. *Le Poumon et le Cœur*, 1960, n° 5, 418-422.
310. — VIDAL J. — La chimioprophylaxie de la tuberculose pulmonaire. Que faut-il en penser ? *Pres. Méd.* 1960, n° 20.
311. - VIDAL J., GUIN J.-J. et MARTY J.-C. — Grandeur et misère du traitement antibiotique dans la tuberculose pulmonaire. *Sem. Hôp.* 1960, n° 55, 3035-3040.
312. - VIDAL J., GUIN J.-J. et MARTY J.-C. — Les possibilités réelles d'un traitement antibiotique correctement conduit dans la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1960, 24, n° 5-6, 667-668.
313. - VIDAL J., GUIN J.-J. et COULOMB Mme J. — Les conséquences d'une antibiothérapie initiale incorrecte, même de courte durée sur l'évolution de la tuberculose. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 10.6.1960.
314. - VIDAL J., GUIN J.-J. et MARTY J.-C. — Les résultats du traitement antibiotique dans les tuberculoses pulmonaires graves. *Bull. Mem. Soc. Méd. Passy*, 1960, n° 51, 249-257.
315. - VIDAL J. — Discussion Soc. Fr. Tub. Séance du 11.3.1961. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 4, 398.

316. VIDAL J., FOURCADE J., GUIN J.-J. et ROQUES J.-M. — Contamination familiale par bacilles de Koch résistant aux trois antibiotiques majeurs. Possibilité d'identifier le contaminateur. *Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier*. Séance du 7.7.61
317. VIDAL J. — Allocution de présidence à la Soc. Fr. Tub. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 71.
318. VIDAL J. et GUIN J.-J. - Valeur pronostique de l'antibiogramme en tuberculose pulmonaire. *Marseille-Médical*. 1961, n° 1.
319. VIDAL J. — Quels sont les critères justificatifs du recours aux médicaments antibiotiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ? *Sem. Hôp.* 1961, n° 16.
320. VIDAL J., FOURCADE J. et GUIN J.-J. — Conduite du traitement antibiotique dans la tuberculose pulmonaire. *Rev. Prat.* 1961, XI, n° 29, 2991-2995.
321. VIDAL J., GUIN J.-J. et DECOR Y. — Résultats du traitement antibiotique itératif dans les rechutes de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 12, 1405-1414.
322. VIDAL J., GUIN J.-J. et CAMBON G. — Les effets du traitement antibiotique dans les bronchopneumonies tuberculeuses aiguës et froides. *Marseille-Médical*, 1961, n° 1, 1-14.
323. VIDAL J. et GUIN J.-J. - - La triade pellagroïde au cours du traitement par le 1314 Th et son traitement par la vitamine PP. *Le Poumon et le Cœur*, 1962, n° 4, 311-319.
324. VIDAL J., GUIN J.-J. et DECOR Y. — Les caractères et le pronostic actuel de la tuberculose pulmonaire chez les sujets âgés de plus de 50 ans. *Rev. Tub. Pneum.* 1962, 26, n° 1, 1-12.
325. VIDAL J. et GUIN J.-J. - - La résistance d'emblée aux médicaments antituberculeux dans la tuberculose pulmonaire. *Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier*. Séance du 18.5.1962.
326. VIDAL J., GUIN J.-J. et DECOR Y. — Contamination familiale par les malades en sanatorium. *Pédiatrie*, 1962, XVII, n° 7, 777.
327. VIDAL J., GUIN J.-J. et DECOR Y. — Les résultats du traitement des rechutes de la tuberculose pulmonaire après guérison par antibiothérapie. *Marseille-Médical*, 1962, n° 10, 751-759.
328. VIDAL J. et GUIN J.-J. - - Que peut-on espérer d'un traitement antibiotique itératif dans les rechutes de la tuberculose pulmonaire ? *Sem. Méd.* 1962, n° 50, 558-559.
329. VIDAL J., GUIN J.-J. et DECOR Y. — Le pronostic actuel de la tuberculose pulmonaire de la cinquantaine. *Bull. Soc. Méd. Hauteville*, 1962, XXIX, 61-66.
330. VIDAL J. et GUIN J.-J. - - Efficacité totale de l'antibiothérapie dans la tuberculose pulmonaire. *Bull. Académie Médecine*, 1963, 147, n° 31-32, 665-668.
331. VIDAL J., GUIN J.-J. et DERMENGHEM Mlle F. — Que peut-on attendre de l'éthionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ? *Marseille-Médical*, 1963, n° 11.

332. — VIDAL J. — Les conséquences dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 29.5.1964.
333. — VIDAL J. — Etude critique des moyens proposés pour améliorer les résultats de la lutte antituberculeuse. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 27.5.1964.
334. — VIDAL J. et MOLINIER J. — Existe-t-il un facteur local d'échec au traitement antibiotique dans la tuberculose pulmonaire commune ? *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 27.5.1964.
335. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — Le pronostic actuel de la tuberculose pulmonaire commune. *Rev. Prat.* 1964, XIV, n° 3, 309-313.
336. — VIDAL J. — Le diagramme thérapeutique du tuberculeux. *Bull. Académie Médecine*, 1964, 148, n° 21-22, 432-435.
337. — VIDAL J. — Contamination familiale par des tuberculeux porteurs de bacilles I.N.H.-résistants. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 27.5.1964.
338. — VIDAL J. — La guérison de la tuberculose pulmonaire. *Marseille-Médical*, 1964, n° 5, 1-5.
339. — VIDAL J. — La raison de nos mécomptes dans la lutte antituberculeuse. *Sem. Hôp.* 1964, n° 53, 2879-2881.
340. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — Syndrome méningé avec éruption morbilliforme par intolérance à l'acide para-amino-salicylique. *Soc. Sc. Méd.* Montpellier. Séance du 11.6.1965.
341. — VIDAL J., GUIN J.-J. et MICHEL F.-B. — Rhinites allergiques à l'acide para-amino-salicylique. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 11.6.1965.
342. — VIDAL J., GUIN J.-J. et MOLINIER J. — Les prévisions d'échec de l'antibiothérapie dans la tuberculose pulmonaire. *Marseille-Médical*, 1965, n° 3, 1-5.
343. — VIDAL J., FOURCADE J., GUIN J.-J. et MICHEL F.-B. — Nos premiers résultats de l'utilisation du 1321 Th dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Jour. Marseillaises de Pneumologie*, janvier 1966.
344. — VIDAL J., GUIN J.-J., MARTY J.-C. et MICHEL F.-B. — La valeur et la place des antibiotiques nouveaux dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Jour. Méd.* Montpellier, 1966, 1, n° 3, 61-67.
345. — VIDAL J. et GUIN J.-J. — Le sort de la caverne de la pneumonie tuberculeuse traitée par antibiotiques. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. Séance du 17.6.1966.
346. — VIDAL J., GUIN J.-J. et BALEUX Mme. — Le traitement de l'allergie à l'acide para-amino-salicylique par désensibilisation spécifique. *Jour. Méd.* Montpellier, 1966, 1, n° 4, 67-71.
347. — VIDAL J., MICHEL F.-B. et VINCENT G. — La forme pseudotumorale de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1966, 30, n° 4, 417-444.

348. - VIDAL J., MARTY J.-C. et MICHEL F.-B. — Les faux échecs dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Soc. Pneumo-phtisiologie* du Sud-Est. Réunion de Montpellier. Nov. 1966, (A paraître).
349. - VIDAL J., MARTY J.-C. et MICHEL F.-B. — Choc anaphylactique mortel à l'I.N.H. et la streptomycine. *Soc. Pneumo-phtisiologie* du Sud-Est. Réunion de Montpellier. Nov. 1966. (A paraître).
350. VIDAL J., MICHEL F.-B. et COSTE J.-C. — Durée d'efficacité du 1321 Th (à paraître).
351. VOOGD A. (DE) et MOUNEY M. — Intérêt du traitement de la primo-infection tuberculeuse sévère, par l'association I.N.H. Ethionamide. Rôle de l'avitaminose PP dans la genèse des incidents thérapeutiques. *Rev. Tub. Pneum.* 1961, 25, n° 4, 411-423.
352. — WELCH H., LEWIS C.-M., WZINSTEIN H.-I., BOECKHAN B.-P. — Severe reactions to antibiotics. *Ant. and Chimo.*, 1957, IV, n° 12, 800-813.
-

Table des Matières

Présentation de l'étude	13
CHAPITRE I — LES ANTIBIOTIQUES TUBERCULOSTATIQUES	15
— Streptomycine	17
— Acide para-amino-salicyclique	22
— Isoniazide	25
— Les antibiotiques de relais	31
CHAPITRE II — INDICATIONS DU TRAITEMENT	41
CHAPITRE III — Notions essentielles concernant la RESISTANCE DES BACILLES DE KOCH AUX ANTIBIOTIQUES	47
— <i>Résistance primaire</i>	52
CHAPITRE IV — CONDUITE DU TRAITEMENT	57
I Bilan initial	57
II Choix des antibiotiques et modalités de leur administration	60
III Règles du traitement	64
IV Surveillance du traitement	68
● Surveillance de son efficacité	68
● Surveillance de la tolérance	72
CHAPITRE V — PRONOSTIC	77

CHAPITRE VI — RESULTATS DU TRAITEMENT	83
— la guérison	83
● Critères de guérison	84
● Séquelles après guérison	89
— l'échec	92
● Définition	92
● Causes de l'échec	94
● Conduite à tenir	98
● <i>Résistance secondaire</i>	99
CHAPITRE VII — LA RECHUTE	101
● Facteurs étiologiques	103
● Traitement	104
CHAPITRE VIII — TRAITEMENT DES FORMES PARTI- CULIERES DE TUBERCULOSE PULMONAIRE	105
● Les tuberculoses pulmonaires « graves »	105
— Tuberculoses étendues	106
— Tuberculose des sujets âgés	107
— Tuberculose et tares associées	109
● Résultats du traitement selon les formes anatomo-cliniques	111
— Formes aiguës	111
— Formes chroniques	113

Serment

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Conduite du traitement antibiotique
de la tuberculose pulmonaire
Synthèse de vingt années de pratique.*

Je pense que la Faculté peut en permettre
l'impression.

MONTPELLIER, le 12 Avril 1967.

Le Professeur
J. VIDAL

VU

Montpellier, le 17 Avril 1967.

Le Doyen
C. BENEZECH

VU et PERMIS d'IMPRIMER

Montpellier, le 19 Avril 1967.

Le Recteur
G. RICHARD

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

